

**Die Rolle der PET/CT  
in der Diagnostik  
des kolorektalen Karzinoms**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

Fabian Antonius Lieber, geb. Skubic  
aus Nordhorn

2012

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Professor Dr. med. Hans-Jürgen Biersack
2. Gutachter: Professor Dr. med. Jörg C. Kalff

Tag der Mündlichen Prüfung: 12.12.2011

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Bonn  
Professor Dr. med. Hans-Jürgen Biersack

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>6</b>
1.1	<i>Das kolorektale Karzinom</i>	6
1.1.1	Epidemiologie und Ätiologie des kolorektalen Karzinoms	6
1.1.2	Vorsorgeuntersuchungen beim kolorektalen Karzinom	6
1.1.3	Anatomie des Dickdarmes	7
1.1.3.1	Makroskopische Anatomie des Dickdarms	7
1.1.3.2	Mikroskopische Anatomie des Dickdarms	8
1.1.3.3	Blutgefäßversorgung des Dickdarms	8
1.1.3.4	Lymphgefäße des Dickdarms	9
1.1.4	Pathogenese und Pathologie des kolorektalen Karzinoms	10
1.1.4.1	Präkanzeröse Veränderungen im Bereich des Kolons und Rektums	10
1.1.4.2	Pathologie des kolorektalen Karzinoms	11
1.1.4.3	Metastasierungswege des kolorektalen Karzinoms	13
1.1.4.4	Charakteristika lokaler Tumorrezidive des Rektums	14
1.1.4.4.1	Anatomie des kleinen Beckens	14
1.1.4.4.2	Häufigkeit und Wachstum des echten Rektum-Lokalrezidivs	15
1.1.4.4.3	Das Homingareal des Rektums	17
1.1.5	Klinik des kolorektalen Karzinoms	17
1.1.6	Präoperative Diagnostik beim kolorektalen Karzinom	18
1.1.7	Therapie des kolorektalen Karzinoms	19
1.1.7.1	Kurative Therapie des Kolonkarzinoms	19
1.1.7.1.1	Chirurgische Therapie des Kolonkarzinoms	19
1.1.7.1.2	Adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms	19
1.1.7.2	Kurative Therapie des Rektumkarzinoms	20
1.1.7.2.1	Chirurgische Therapie des Rektumkarzinoms	20
1.1.7.2.2	Adjuvante und neoadjuvante Therapie des Rektumkarzinoms	21
1.1.7.3	Palliative Therapie des kolorektalen Karzinoms	22
1.1.8	Nachsorge des therapierten kolorektalen Karzinoms	23
1.2	<i>Die kombinierte PET/CT</i>	24
1.2.1	Entwicklungsgeschichte, Aufbau und Technik der PET	24
1.2.1.1	Produktion und Eigenschaften von $^{18}\text{F}$ -Fluordesoxyglukose ( $^{18}\text{F}$ -FDG)	25

1.2.1.2	Akquirierung der Bilddaten	26
1.2.1.3	Ermittlung des Tracer-Uptakes	27
1.2.1.4	Fehlerquellen und Artefaktentstehung	28
1.2.2	Entwicklungsgeschichte, Aufbau und technische Grundlagen der CT	30
1.2.2.1	Charakteristika gebräuchlicher Kontrastmittel	32
1.2.3	Entwicklungsgeschichte, Aufbau und technische Grundlagen der PET/CT	33
1.2.3.1	PET/CT-Untersuchungsablauf und Akquisitionsprotokolle	34
1.2.3.2	Fehleranalyse und –Vermeidung in der PET/CT	35
1.2.3.3	Einsatz der PET/CT in der Diagnostik des kolorektalen Karzinoms	36
1.3	<i>Fragestellung der Arbeit</i>	37
<b>2</b>	<b>Patienten und Methoden</b>	39
2.1	<i>Studiendesign</i>	39
2.2	<i>Patientenkollektive</i>	40
2.2.1	Die kolorektalen Karzinome und ihre Metastasen	40
2.2.2	Die Rektum-Karzinome und die Lokalisation des Lokalrezidivs	41
2.2.3	Einfluss der PET/CT auf den Therapieverlauf beim kolorektalem Karzinom	41
2.3	<i>Durchführung der PET/CT-Untersuchung</i>	42
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	44
3.1	<i>Patienten</i>	44
3.2	<i>Die kolorektalen Karzinome und ihre Metastasen</i>	44
3.2.1	Ergebnisse der Subgruppe 1: Lebergewebe	45
3.2.2	Ergebnisse der Subgruppe 2: Lymphknotengewebe	46
3.2.3	Ergebnisse der Subgruppe 3: Lungengewebe	47
3.2.4	Ergebnisse der Subgruppe 4: Darmgewebe und weitere Fernmetastasen	48
3.3	<i>Die Rektumkarzinomrezidive</i>	49
3.3.1	Ergebnisse der Subgruppe 5: Rektumkarzinomrezidivgewebe	49
3.3.2	Das Wachstumsverhalten des rückfälligen Rektumkarzinoms	50
3.4	<i>Einfluss der PET/CT auf den Therapieverlauf beim kolorektalem Karzinom</i>	54

<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	56
4.1	<i>Limitationen im Studiendesign</i>	56
4.1.1	Validierung der PET/CT-Ergebnisse	56
4.1.2	Verwendung von intravenösem Kontrastmittel in der PET/CT	57
4.2	<i>Die kolorektalen Karzinome</i>	60
4.2.1	Analyse der Subgruppe 1: Lebergewebe	60
4.2.2	Analyse der Subgruppe 2: Lymphknotengewebe	67
4.2.3	Analyse der Subgruppe 3: Lungengewebe	69
4.2.4	Analyse der Subgruppe 4: Darmgewebe und weitere Fernmetastasen	74
4.3	<i>Die Lokalrezidive der Rektumkarzinome</i>	79
4.3.1	Analyse der Subgruppe 5: Rektumkarzinomrezidivgewebe	79
4.3.2	Analyse des Wachstumsverhaltens lokaler Rektumkarzinomrezidive	82
4.4	<i>Analyse des Einflusses der PET/CT auf den Therapieverlauf</i>	88
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	93
<b>6</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	94
<b>7</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	95
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	96
<b>9</b>	<b>Danksagung</b>	111
<b>10</b>	<b>Lebenslauf</b>	112

# **1 Einleitung**

## **1.1 Das kolorektale Karzinom**

### **1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie des kolorektalen Karzinoms**

Deutschland hat im weltweiten Vergleich mit einer Inzidenz von 49 bzw. 39 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner für Männer und Frauen eine der höchsten Darmkrebsraten weltweit. Dies entspricht jährlich über 73.000 Neuerkrankungen. Damit ist der Darmkrebs bei beiden Geschlechtern sowohl die zweihäufigste Krebserkrankung als auch zweihäufigste Todesursache unter den malignen Neoplasien. Männer erkranken im Mittel mit 69, Frauen mit 75 Jahren (Batzler et al., 2008 und Holzel et al., 2009).

Die Ätiologie des kolorektalen Karzinoms ist vielschichtig. Neben genetischen Prädispositionen und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen beeinflussen auch Faktoren der täglichen Lebensführung das Darmkrebsrisiko. Über 95 % der kolorektalen Karzinome treten sporadisch auf, während weniger als 5 % durch ein monogenes Erbleiden hervorgerufen werden (Schmiegel et al., 2008).

### **1.1.2 Vorsorgeuntersuchungen beim kolorektalen Karzinom**

Das kolorektale Karzinom kann neben dem Prostatakarzinom und dem Mammakarzinom durch programmierte Vorsorgeuntersuchungen in einem frühen Stadium erkannt werden. Diese Vorsorgeuntersuchung beinhaltet als Goldstandard die regelmäßige Koloskopie, welche die Inzidenz von Darmkrebs um 66-90 % reduziert und sich durch eine sehr geringe Komplikationsrate auszeichnet (Citarda et al., 2001 und Sieg et al., 2001). Als Alternative bei inkomplett durchführbarer Koloskopie oder Ablehnung des Verfahrens durch den Patienten wird die Eignung und Qualität der CT-Kolonographie untersucht (Schmiegel et al., 2008). Insbesondere für kleine (< 10mm) und flache Polypen ist bei dieser Untersuchungsmethode die Sensitivität gering, so dass eine Anwendung aktuell nur im Rahmen von Studien empfohlen wird (Pickhardt et al., 2003 und Sosna et al., 2003).

Bei Personen, die keine Risikofaktoren in der Eigen- oder Familienanamnese für das Auftreten eines kolorektalen Karzinoms aufweisen, wird der Beginn der Vorsorgeuntersuchungen für ein

Alter von 50 Jahren empfohlen, da von diesem Alter an die Inzidenz für Darmkrebs erheblich ansteigt (Batzler et al. 2008).

### **1.1.3 Anatomie des Dickdarmes**

#### **1.1.3.1 Makroskopische Anatomie des Dickdarms**

Der Dickdarm besteht aus dem Zökum mit der Appendix vermiformis, dem Kolon, bestehend aus Kolon ascendens, transversum, descendens und sigmoideum, dem Rektum und dem Analkanal.

Zökum, Kolon transversum und Kolon sigmoideum haben eine intraperitoneale, Kolon ascendens und descendens eine sekundär retroperitoneale Lage. Am Rektum unterscheidet man klinisch einen fixierten und einen mobilen Anteil. Das Rektum fixum ist extraperitoneal, das Rektum mobile retro- oder noch intraperitoneal gelegen, sodass das Mesenterium des Sigmoids in ein kurzes Mesorektum übergehen kann. Das Rektum besitzt nur in seinem oberen Abschnitt ventral und lateral einen Peritonealüberzug. Vor der Flexura perinealis schlägt das Bauchfell von der ventralen Fläche des Rektums auf die Harnblase bzw. auf den Uterus um. Diese Umschlagstelle markiert den tiefsten Punkt der Bauchhöhle, den Douglas-Raum (Drenckhahn, 2008).

Das Kolon folgt auf den kurzen Abschnitt des Zökums und umgibt wie ein Rahmen das Dünndarmkonvolut. Darauf folgt das etwa 12 cm lange Rektum, das in der Embryonalentwicklung in den oberen  $\frac{3}{4}$  aus dem Entoderm, in seinem unteren Viertel aus dem Ektoderm entsteht und als Kloakenreminiszenz bezeichnet werden kann (Stelzner et al., 2006). Analog dazu sind die oralen Teile des Rektums von einem individuell ausgeprägten perirektalen Fettkörper und einer ihn überziehenden Grenzlamelle umgeben, welche sich bis zum Beginn des unteren Rektumviertels ausdünnen und das Mesorektum bilden. Das untere Rektumviertel wird allein von faserreichem Bindegewebe ohne Fett umgeben und gehalten (Stelzner, 2003b). Das Rektum besitzt mehrere Krümmungen in der Sagittal- und Frontalebene, die durch individuell ausgeprägte Falten im Inneren hervorgerufen werden. Es beginnt in Höhe des 2. oder 3. Sakralwirbels, wo die A. rectalis superior die Blutversorgung übernimmt (Stelzner et al., 2006). Der obere Teil des Rektums liegt eng dem Kreuzbein an und erhält dadurch eine nach dorsal gerichtete Biegung. Das Rektum verläuft dann nach ventral und biegt vor der Spitze des Steißbeins nach dorsokaudal um. Die hierdurch entstandene Biegung liegt unmittelbar über dem Damm (Drenckhahn, 2008). Das Rektum wird allein durch seinen Wandtonus gehalten, spezielle Haltebänder liegen nicht vor (Stelzner, 2003b). Das untere Rektumviertel, das kloakogene

Segment, kann als Sinnesorgan bezeichnet werden (Stelzner, 2006b). Es verfügt über eine ausgeprägte afferente Innervation und erlaubt die Diskriminierung zwischen allen Aggregatzuständen des Darminhaltes. Es bildet mit den Sphinkteren einen angiomuskulären Schnürverschluss und trägt entscheidend zur Abschlusskraft bei. Das kloakogene Rektumviertel muss bei Radikaloperationen möglichst geschont werden (Stelzner et al., 2006). In den oralen zwei Dritteln des Analkanals, die embryologisch aus dem Entoderm und damit aus dem Rektum hervorgehen, ist subserös ein Schwellkörper ausgebildet, der zusammen mit dem Sphinkter-Apparat den wasserdichten Abschluss des Darmtraktes garantiert (Stelzner, 2003a und Stelzner, 2003b).

### **1.1.3.2 Mikroskopische Anatomie des Dickdarms**

Der klassische, viergeschichtete Aufbau der Darmwand ist auch im Dickdarm zu finden: den epithelialen Zellen der Krypten schließt sich nach basal die Lamina propria mukosae an, die durch die Lamina muscularis mucosae gegen das lockere Bindegewebe der Tela submukosa abgegrenzt wird (Drenckhahn, 2008). Die für die Darmmotilität verantwortlichen Muskelschichten bilden im rechtwinkligem Verlauf das Stratum zirkulare und das Stratum longitudinale der Tunika muscularis. Die äußerste Schicht des Kolons besteht aus der Tela subserosa und der Tunika serosa (Drenckhahn, 2008).

Die Schleimhaut ist in allen Abschnitten des Dickdarms mit Ausnahme des Analkanals gleichartig aufgebaut und insgesamt einfacher strukturiert als die des Dünndarms. Zotten fehlen, dafür liegen tiefere Krypten vor. In ihrer Wand finden sich neben Enterozyten mit kurzem Bürstensaum, Becherzellen, endokrine Zellen, einzelne Bürstenzellen und undifferenzierte Stammzellen. Von letzteren geht, besonders in den basalen Anteilen der Krypten, die Produktion von neuen Epithelzellen aus (Kühnel, 2002). Den Becherzellen obliegt die Produktion von Schleim, um einen suffizienten Transport der im Kolon eingedickten Fäces sicherzustellen (Drenckhahn, 2008). In der Zökumwand und vor allem in der Wand des Rektums befindet sich vermehrt aktives, lymphatisches Gewebe, welches in einer PET/CT-Untersuchung falsch-positive Befunde generieren kann (Rosenbaum et al., 2006).

### **1.1.3.3 Blutgefäßversorgung des Dickdarms**

Die Blutversorgung des Kolon ascendens und des größten Teiles des Kolon transversum erfolgt durch Äste der A. mesenterica superior. Das Versorgungsgebiet der A. mesenterica inferior



erstreckt sich von der Flexura coli sinistra variabel bis zum distalen Kolon sigmoideum. Die A. rectalis superior entspringt häufig direkt aus der Aorta und versorgt fast das gesamte Rektum (Stelzner, 1998). Sie verläuft zu Beginn wie die anderen Arterien des Darms im Mesorektum. Distal des unteren Rektumdrittels, im Bereich des kloakogenen Segments, verlaufen die Arterien-, Venen- und Lymphgefäße intramural und bilden den die Kontinenz maßgeblich unterstützenden Schwellkörper des Rektums, den Corpus cavernosum recti (Stelzner et al., 2006). Lediglich ein kleiner Teil der Rektumvorderwand wird in unterschiedlicher Ausprägung von den paarig angelegten Aa. rectales mediae und inferiores als Relikt seiner kloakogenen Herkunft versorgt (Stelzner, 2003b und Stelzner et al., 2006). Beide Stromgebiete stehen über intramurale Anastomosen in Verbindung und garantieren bei einer Rektumamputation mit Resektion der A. rectalis superior die Durchblutung des in situ verbleibenden Rektumstumpfes (Stelzner, 2003b).

Verlauf und Benennung der Venen entsprechen weitgehend denen der Arterien. Während die größten Anteile des Dickdarms über die Pfortader in Richtung Leber drainiert werden, gelangt das venöse Blut aus der V. mesenterica inferior auf ihrem Weg durch das Mesokolon sinistrum in die V. lienalis. Dort muss sie dorsal des Pankreas im Zuge einer Mobilisierung des linken Mesokolons zur Anastomosierung an den Rektumstumpf ligiert werden (Stelzner, 1989 und Stelzner, 2003b).

#### **1.1.3.4 Lymphgefäße des Dickdarms**

Das Lymphgefäßsystem verfügt im Gegensatz zum zentrofugal vom Herz betriebenen Blutgefäßsystem, über viele, in der Peripherie gelegene, glattmuskuläre Bewegungselemente. So erreicht die Lymphe in klappenhaltigen Gefäßen einen starken zentropetalen Fluss bis in die Venenwinkel (Stelzner, 1998 und Stelzner et al., 2005b). Die Lymphgefäße aus dem Dickdarm verlaufen entlang der Blutgefäße zu mesenterialen Lymphknoten am Ursprung der A. mesenterica superior bzw. inferior. Von hier aus ziehen die Lymphbahnen zu den zentralen Mesenterialknoten, aus denen schließlich der Truncus intestinalis hervorgeht (Stelzner et al., 2005b). Die Lymphe aus dem Rektum und dem oberen Abschnitt des Analkanals fließt entlang der A. rectalis superior, zunächst im Bereich des kloakogenen Segments intramural, weiter kranial in Lymphgefäßen innerhalb des Mesorektums und von dort zu den unteren Mesenteriallymphknoten (Stelzner et al., 2006). Nur selten geschieht der Lymphabfluss aus den tiefen Anteilen des Rektums über die inguinalen Lymphknoten (Stelzner, 1989). Über diese Lymphwege wird bevorzugt die Lymphe aus dem mit Plattenepithel ausgekleideten Abschnitt des

Analkanals drainiert (Drenckhahn, 2008). Im Bereich des Kolons folgen die Lymphgefäße den Gefäßrandarkaden, es existiert aber auch ein paraarkadial gelegenes Lymphnetz, das die Drainage sowohl nach proximal als auch nach distal realisiert (Stelzner, 2003b). Im Bereich des Rektums hingegen ist der Lymphfluss aufgrund vorhandener Klappen und der Eigenmotorik der Lymphgefäße lediglich nach abdominal gerichtet – im Gegensatz zum verzweigten und für das Blut in alle Richtungen beschreitbares Gefäßsystem der Arterien und Venen des Rektums (Stelzner, 1989 und Stelzner et al., 2005b). Darüber hinaus konnten Stelzner et al., 2006 nachweisen, dass das untere Rektumviertel bei fehlendem Mesorektum keine begleitenden Lymphknoten trägt. Der Lymphabfluss aus diesem Bereich geschieht lediglich intramural (Fritsch et al., 1996 und Stelzner et al., 2005b). Diese Aspekte finden in der Dickdarmchirurgie in Form der unterschiedlich weit vom Primärtumor entfernt liegenden, empfohlenen distalen Absetzungsränder für Kolon- bzw. Rektumkarzinome Anwendung (Stelzner et al., 2001a und Stelzner et al., 2006).

#### **1.1.4 Pathogenese und Pathologie des kolorektalen Karzinoms**

##### **1.1.4.1 Präkanzeröse Veränderungen im Bereich des Kolons und Rektums**

Die im Rahmen Koloskopie auffälligen Schleimhautveränderungen werden entsprechend ihrer Größe und Morphologie reseziert und einem Pathologen übersandt (Schmiegel et al., 2008). Die Präparate werden histopathologisch aufgearbeitet und nach der WHO-Klassifikation in neoplastische Polypen und nicht-neoplastische Polypen eingeteilt (Hamilton et al., 2000 und Tannapfel et al., 2010). In der Gruppe der neoplastischen Polypen kommt den Adenomen eine besondere Bedeutung zu, da ein Großteil der kolorektalen Karzinome auf dem Boden einer adenomatösen Veränderung entstehen (Böcker, 2004).

Als kolorektale Adenome werden nach der WHO-Klassifikation benigne Wuchsformen bezeichnet, die vom Drüsenepithel ausgehen und intraepitheliale Neoplasien verschiedenen Grades aufweisen (Tannapfel et al., 2010). Makromorphologisch lassen sich Adenome in drei Typen unterteilen. Den größten Anteil mit 60-65 % nehmen die tubulären Adenome ein. Sie bestehen aus verzweigt wachsenden Tubuli und liegen häufig in gestielter Form mit normal konfiguriertem Epithel im Bereich des Stiels vor. Bis zu 10 % der Adenome sind villöser Struktur, sie bestehen aus zottenartigen Auffaltungen der Lamina propria und werden häufig in flachen, rasenartigen Formen angetroffen. Etwa 25 % der kolorektalen Adenome entfallen auf

den tubulovillösen Typ, der als Mischform beide charakteristischen Morphologien in sich vereint (Böcker, 2004 und Tannapfel et al., 2010).

Allgemein geht das tubuläre Adenom mit dem geringsten Karzinomrisiko einher. In Abhängigkeit des villösen Anteils steigt das Risiko beim tubulovillösen Adenom und ist beim rein villösen Adenom am größten. Neben dem Adenomsubtyp beeinflusst auch die Adenomgröße das Risiko einer malignen Entartung, proportional zu seiner Größe steigt das Entartungsrisiko (Hamilton und Aaltonen, 2000 und O'Brien et al., 1990). Es kann beobachtet werden, dass 50 % der endoskopisch resezierten Adenome an gleicher Lokalisation und mit gleicher Morphologie nach 15 Jahren nachgewachsen sind. Dies ist unabhängig von der Größe, des Typs oder dem Grad der intraepithelialen Neoplasie (Stelzner, 2006b).

#### **1.1.4.2 Pathologie des kolorektalen Karzinoms**

Als Karzinom des Kolorektums werden generell Läsionen bezeichnet, bei denen die atypischen epithelialen Formationen über die Muskularis mukosae hinaus in die Tela submukosa infiltrieren (pT1 oder mehr nach UICC-TNM) (Schmiegel et al., 2008).

Die Mehrzahl der kolorektalen Karzinome entstehen der sogenannten Adenom-Karzinom-Sequenz folgend auf dem Boden einer adenomatösen Schleimhautveränderung (Morson, 1962 und Fearon et al., 1990). Nach neueren molekulargenetische Untersuchungen konnte als weitere Vorstufe des kolorektalen Karzinoms das sessile serratierte Adenom mit einer überwiegend proximalen und rechtsseitigen Lage im Kolon und einem 5-Jahres-Überleben von > 70 % identifiziert werden. Als Mischform beider Karzinomvorläufer gilt das traditionelle serratierte Adenom, das vor allem im distalen und linksseitigen Kolon auftritt und eine 5-Jahre-Überlebensrate von < 30 % aufweist (Jass, 2007). Stelzner, 2006b gibt dazu zu bedenken, dass bis zum 70. Lebensjahr bei 50 % der Bevölkerung Adenome endoskopisch nachgewiesen und reseziert werden, ohne dass durch diese Maßnahme die Rate der kolorektalen Karzinome gesenkt werden konnte. Er postuliert eine Zellvermehrungsselbstkontrolle in den Adenomzellen, die eine karzinomatöse Entdifferenzierung des Adenoms in den meisten Fällen verhindere. Es liege ein Nebeneinander von Adenomen und Karzinomen in der Kolorektalregion in Form einer Adenom-Karzinom-Konkomitanz vor (Stelzner, 2006b).

Das kolorektale Karzinom ist über den Darm heterogen verteilt. Im Rektum sind mit 60 % die meisten Karzinome lokalisiert, gefolgt vom Sigma mit 20 %. Auf die übrigen Darmabschnitte

entfallen jeweils 5 % der invasiven Neoplasien (Renz-Polster, 2008 und Stelzner, 2006b). Eine inhomogene Tumorverteilung kann auch im Rektum selbst beobachtet werden: jeweils 45 % der invasiven Neoplasien liegen an der Vorder- und Rückwand, nur 10 % an der Seitenwand des Rektums. Dies ist für die radikale Resektabilität aufgrund der Lagebeziehung zu tumordichten Grenzlamellen von entscheidender Bedeutung (Stelzner, 1989 und Stelzner et al., 2009a).

Makroskopisch können die Karzinome in verschiedenen Formen imponieren. Neben exophytisch- und pilzartigem, vornehmlich intraluminalen Wuchs werden auch Karzinome mit ulzerativer Morphologie und überwiegend intramuralem Wachstumsmuster beobachtet. Tumoren, die diffus und infiltrativ wachsen und so die gesamte Zirkumferenz des Darmes konstringierend befallen, sind ebenfalls beschrieben (Hamilton und Aaltonen, 2000). Nach der WHO-Klassifikation können die kolorektalen Karzinome nach ihrer Histologie in verschiedene Subtypen unterteilt werden, von denen das Adenokarzinom den größten Anteil aller Entitäten ausmacht.

Eine Einschätzung über die Malignität und die Aggressivität des Wachstums kann die histologische Beurteilung der Gewebsdifferenzierung der drüsigen Tumoranteile (Grading) geben. Hierbei unterscheidet man gut (G1), mäßig (G2), schlecht (G3) und nicht (G4) differenzierte Tumorareale, wobei für die abschließende Beurteilung immer das am wenigsten differenzierte Areal herangezogen wird (Hamilton und Aaltonen, 2000). Stelzner et al., 2009b konnten nachweisen, dass das individuelle Grading eines kolorektalen Karzinoms über lange Zeit stabil bleibt und dass darüber hinaus die Gradings der kolorektalen Karzinome in einer Population in Form einer *Gaußschen* Verteilung imponieren.

Um auch in international verständlicher Form die Eindringtiefe eines kolorektalen Karzinoms in die Darmwand und ggfs. in Nachbarorgane, die tumorös befallenen Lymphknotenstationen und etwaige Fernmetastasen angeben zu können, wurde von der International Union against Cancer (UICC) die TNM-Klassifikation erarbeitet (Sobin et al., 2009). Dabei gibt das T-Stadium die Eindringtiefe des Tumors in die Darmwand und das N-Stadium einen metastatischen Befall der drainierenden Lymphknoten wider. Das M-Stadium kodiert für Fernmetastasen in anderen Organen. Bereits 1932 empfahl Dukes eine Klassifikation für Rektumkarzinome, die später auch auf das gesamte Kolon ausgedehnt wurde und noch heute Verwendung findet (Dukes, 1932 und Schmiegel et al., 2008).

UICC	Definition	TNM-System			Dukes
0	Karzinoma in situ	Tis	N0	M0	
I	Ia: Beschränkung auf Mukosa und Submukosa	T1	N0	M0	A
	Ib: Infiltration der Muscularis propria (nicht darüber hinaus)	T2	N0	M0	
II	IIa: Infiltration aller Wandschichten	T3	N0	M0	B
	IIb: Wachstum jenseits der Darmwand	T4	N0	M0	
III	Regionale Lymphknoten oder Infiltration der Umgebung	T1-4	N1-3	M0	C
IV	Fernmetastasen	T1-4	N1-3	M1	D

**Tab. 1: UICC-TNM-Dukes-Klassifikation kolorektaler Karzinome (modifiziert nach Sobin et al., 2009)**

#### 1.1.4.3 Metastasierungswege des kolorektalen Karzinoms

Eine metastatische Absiedlung des Primärtumors kann beim kolorektalen Karzinom auf verschiedenen Wegen verlaufen.

Durch solides Wachstum kann der Primärtumor über die Darmwand hinaus auf benachbarte Strukturen und Organe übergreifen. Es konnte gezeigt werden, dass bei fortgeschrittenem Tumorwachstum (höheres T-Stadium) auch die Anzahl und Ausbreitung der Lymphknotenmetastasen und die Wahrscheinlichkeit einer Fernmetastasierung zunimmt (Holzel et al., 2009). Darüber hinaus zeigte sich, dass die Fernmetastasierung wahrscheinlich vor der Diagnose des Primärtumors stattfindet und als autonomer Prozess zu interpretieren ist, dessen Auftreten losgelöst von den Prognosefaktoren des Primarius das Gesamtüberleben entscheidend beeinflusst (Holzel et al., 2009).

Die lymphogene Metastasierung erfolgt beim Kolonkarzinom entlang der arteriellen Versorgung. Trotz der auch in diesem Bereich vorliegenden einbahnstraßenartigen Lymphflussrichtung können hier aboral der Tumorlokalisation Lymphknotenmetastasen vorhanden sein. Dies liegt in der paraarkadischen, netzartig angelegten Lymphgeflechtstruktur begründet (Stelzner, 2003b). Dagegen ist beim Rektumkarzinom die lymphogene Metastasierung abhängig von der Höhe der

Lokalisation. Im oberen und mittleren Rektumdrittel fließt die Lymphe nach kranial über die Hauptmetastasenstraße, die sich entlang der Arteria mesenterica inferior bis hinauf zum linken Venenwinkel erstreckt, ab (Stelzner, 2003b und Stelzner et al., 2005b). Nur im distalen Drittel kann neben diesem Metastasierungsweg in Einzelfällen eine Filiarisierung über die iliakalen und inguinalen Lymphknoten beobachtet werden (Stelzner, 1989 und Stelzner, 2006b). Eine lymphogene Metastasierung nach aboral ist im Bereich des Rektums aufgrund des starken zentropetalen Lymphflusses nicht möglich (Stelzner, 1998 und Stelzner et al., 2006).

Hämatogene Metastasen finden sich in der Regel meist zuerst in der Leber, in der Lunge und im Knochen (Stelzner et al., 2009b). Sehr tief sitzende Rektumkarzinome können primär über die Vena cava inferior in die Lunge metastasieren (Böcker, 2008 und Stelzner et al., 2009b).

#### **1.1.4.4 Charakteristika lokaler Tumorrezidive des Rektums**

##### *1.1.4.4.1 Anatomie des kleinen Beckens*

In der Embryogenese des Menschen umschließt die dichotom ausgerichtete somatische Anlage des Menschen mit jeweils zwei Armen, Beinen, Augen, Gehirnhälften und Urogenitalsystemen den singulär asymmetrisch angelegten viszeralen Menschen mit dem Darmrohr und den angeschlossenen Drüsen Leber, Gallenblase und Pankreas (Stelzner, 1998). Straffe Hüllen, Grenzlammellen genannt, trennen den viszeralen Anteil des Menschen fast vollständig vom somatischen Menschen (Stelzner, 1989). Das Rektum ist auf seinem Weg durch das kleine Becken ventral und dorsal von diesen tumordichten Hüllschichten umgeben (Fritsch et al., 1996 und Stelzner et al., 2009a). Die dorsale Grenzlammelle grenzt gegen die Fascia pelvis parietalis den retrorektalen Fettkörper nach hinten ab. Der retrorektale Fettkörper enthält die Lymphknoten des Mastdarms und wird als Hauptmetastasenstraße des Rektumkarzinoms bezeichnet (Stelzner et al., 2009a). Die ventrale Grenzlammelle bildet mit der Mastdarmvorderwand das Spatium prärectale. Als dünne Hüllfaszie liegt sie dorsal der *Denonvillierschen* Faszie auf, welche eine Zentralstellung für die Stabilität der Organe im kleinen Becken einnimmt und beim Mann das Urogenitalorgan, bei der Frau die Scheidenhinterwand nach hinten abgrenzt. Zwischen diesen Hüllen befinden sich keine Lymphknoten (Stelzner et al., 2005a). In PET/CT-Studien konnte gezeigt werden, dass die *Denonvilliersche* Faszie, wie auch das restliche Füllfett des kleinen Beckens von Fasern spontan aktiver glatter Muskulatur durchzogen ist, woraus ein komplexes Haltesystem für die Beckenorgane ohne Zuhilfenahme von Bändern resultiert (Stelzner et al., 2005a). Nach lateral ist das Rektum nicht von Grenzlammellen umgeben, das periproktale Fett liegt

hier direkt der Beckenwand an und enthält Blut- und Lymphgefäße aus dem Zuflussgebiet der Arteriae und Venae iliacae (Stelzner, 1989).

Als ontogenetische Besonderheit konnte das untere Viertel des Rektums identifiziert werden. Es gehört genetisch nicht zum Darm und damit nicht zum viszeralem Menschen, sondern ist aus der Kloake entstanden und wird als kloakogenes Segment und Kloakenreminiszenz bezeichnet (Stelzner et al., 2006). Die arterielle Versorgung über die Aa. rectales mediae und inferiores aus dem Stromgebiet der Aa. iliacae beweist die Herkunft dieses Segmentes aus dem somatischen Menschen. Dem kloakogenen Segment fehlt darüber hinaus ein dorsales Mesorektum, die versorgenden Lymphbahnen verlaufen intramural und drainieren ausschließlich nach kranial. Durch diesen Umstand kann das kloakogene Segment als „Zone der Unschuld“ bei der Radikaloperation, wenn es nicht selbst vom Tumor betroffen ist, geschont werden (Stelzner, 1989 und Stelzner, 1995). Seine ausgeprägte afferente Innervation hat großen Anteil am Kontinenzgeschehen und zeichnet sich PET/CT-morphologisch durch eine hohe Spontanaktivität aus (Stelzner et al., 2003 und Stelzner et al., 2006).

#### *1.1.4.4.2 Häufigkeit, Ausbreitung und Wachstum des echten Rektum-Lokalrezidivs*

Das echte Lokalrezidiv ist definiert als ein am Ort des Primärtumors aus einem Tumorrest wieder wachsende maligne Gewebemasse, die der Chirurg nach vermeintlicher R0-Resektion nicht verhindern konnte (Stelzner, 1996). Die Inzidenz eines echten lokalen Rezidivs beim operierten Rektumkarzinom wird von Abulafi et al., 1994 mit 2,6-32 % angegeben. Allgemein ist festzustellen, dass die Rate an Rektumkarzinomrezidiven proportional mit der Größe und Ausbreitung des Primärtumors, mit einem Befall der drainierenden Lymphknoten und mit der Malignität des Tumors ansteigt (Bokey et al., 1997 und Killingback et al., 2001).

Stelzner weist in seinem Kollektiv nach, dass fast 90 % der Rezidive innerhalb von 3 Jahren nach der Primäroperation auftreten, 10 % der Rückfälle treten bis zu 7 Jahre später auf. Mit zunehmender Zeitdauer post operationem sinkt das Risiko für ein Lokalrezidiv. In der Hälfte der Fälle lag initial ein Tumorstadium Dukes C vor, als Dukes A wurde nur ein Fall klassifiziert (Stelzner, 1998). Daraus ist zu schließen, dass die Größe des Primarius und vorliegende Lymphknotenmetastasen Einfluss auf die Rezidivhäufigkeit ausüben.

Weniger als 50 % der detektierten Rezidive konnten einer kurativen Zweitoperation zugeführt werden (Stelzner, 1998). Die Überlebensdauer ohne Zweieingriff lag in diesem Kollektiv bei 15 Monaten, nur etwa 3 Monate länger überleben 11 von 13 Patienten, die am Rezidiv des

Rektumkarzinoms operiert worden waren. Lediglich 2 Personen konnten durch eine R0-Resektion dauerhaft geheilt werden (Stelzner, 1998).

Tiefer sitzende Rektumkarzinome bilden im Gegensatz zu hoch sitzenden häufiger Lokalrezidive aus, weil sie in der Enge des kleinen Beckens technisch weniger OP-Radikalität zulassen (Stelzner, 2003b und Stelzner, 1996). Das individuelle Geschick und die Erfahrung des Operateurs beeinflussen das Outcome bei diesen Tumoren entscheidend (Stelzner, 1996 und Stelzner et al., 2006). Abulafi und Williams, 1994 konnten dies an einem großen Patientenkollektiv ebenfalls nachweisen.

Die in kurativer Absicht radikal durchgeführte Operation des Primärtumors beinhaltet die Zerstörung der sogenannten krebsdichten Verpackung, der Grenzlamellen des kleinen Beckens (Stelzner, 2003b). So ist es dem Karzinomrezidiv möglich, ohne Begrenzung in Richtung Beckenwand und in den urogenitalen und perirektalen Fettkörper zu infiltrieren und eine kurative Rezidivoperation massiv zu erschweren. Es liegen beim Zweiteingriff keine systematisch entfernbaren Lymphknotenstraßen mit entsprechenden Metastasen vor, sondern lediglich ein irreguläres, grenzlamellenloses Narbenfeld, in dem sich der Rezidivtumor dem Operateur oft als unbeweglich und verbacken darstellt (Stelzner, 1996). Da die meisten Lokalrezidive nicht nach intraluminal in den anastomosierten Darm durchbrechen und so nicht zu perianalen Blutungen oder symptomatischen Stenosen führen, sind sie bei Diagnosestellung oft sehr groß und meist inoperabel (Stelzner, 1995). In kurativer Absicht durchgeführte Zweitoperationen sind lediglich in 5-20 % der Rezidiv-Fälle möglich (Abulafi und Williams, 1994).

Trotz der spontanen Entstehung eines Rektumkarzinoms findet es sich zu 90 % an der Vorder- und Rückseite des Rektums und nur in 10 % der Fälle an der lateralen Darmwand (Stelzner, 1995). So kann ein Krebs der Rektumvorderwand per continuitatem in den perirektalen Fettkörper und durch eine physiologische Öffnung der *Denonvillierschen* Faszie, die die ventrale Hüllfaszie des Rektums bildet, nach ventral wachsen und so einer radikalen Tumorentfernung entgehen. Entsprechend häufig sind die Lokalrezidive des Rektumkarzinoms im Bereich der kaudalen Vaginalhinterwand, der Prostata und Samenblasen und an der Urethra membranacea lokalisiert (Stelzner, 1995). Tumoren der Rektumhinterwand, die bereits in das perirektale Fettgewebes des Mesorektums lymphogen metastasiert haben, können im Zuge der operative Mobilisierung und Durchtrennung des Mesorektums distal des Tumors Abtropfmetastasen aus den eröffneten Lymphgefäßen setzen. Hieraus resultieren in seltenen Fällen Rezidive im Bereich



der Anastomose und seiner Umgebung (Stelzner, 1995 und Stelzner, 1996). Aus früheren PET/CT-Untersuchungen ist bekannt, dass diese Lokalrezidive primär paramedian und singulär wachsen. Sie treten damit stets im angestammten *Homingareal* des Rektums auf, das neben dem Organ selbst auch die lateral des Rektums beginnenden Lymphwege umfasst (Stelzner et al., 2009a).

#### *1.1.4.4.3 Das Homingareal des Rektums und seine Bedeutung für das Rezidiv*

Als *Homingareal* eines Tumors werden das ursprüngliche Gewebe und der Organanteil bezeichnet, aus dem sich der Primärtumor entwickelt. Es ist genetisch und embryologisch definiert und umfasst ebenfalls die dieses Areal versorgenden Gefäße und Lymphknoten (Stelzner et al., 2009b). Dass auch das Lymphgewebe immer zweifelsfrei einem *Homingareal* zugeordnet werden kann, zeigt sich an der Tatsache, dass ein per continuitatem wachsender Tumor zwar in ein fremdes Homingareal eindringen kann, die dortigen Lymphbahnen jedoch nicht befällt (Stelzner et al., 2009a). Auch die solide lymphatische Metastasierung des Rektumkarzinoms orientiert sich an seinem *Homingareal*. So ist für das Rektumkarzinom bis auf wenige Ausnahmen von 11 möglichen Metastasierungswegen nur die nach kranial und abdominal gerichtete lymphogene Filiarisierung als Hauptmetastasenstraße bis zum linken Venenwinkel nachzuweisen (viszerale Metastasierung), als Rarität gelten inguinale Lymphknotenmetastasen (somatische Metastasierung) (Stelzner et al., 2001b). Diese Eigenschaft besitzen selbst die rückfälligen Rektumkarzinome, obwohl hier ein Großteil der Hauptmetastasenstraße im Zuge der radikalen Resektion des Primärtumors entfernt wurde (Stelzner und Ruhlmann, 2001b). Der ursprüngliche Beginn der Hauptmetastasenstraße dichotom links und rechts des Rektums erklärt die aus PET/CT-Untersuchungen bekannte primär paramediane Lage der Lokalrezidive. Die Eigenschaften des *Homingareals* und seiner limitierenden Einflüsse auf das Wachstumsverhalten des Lokalrezidivs entsprechen in vergleichbarer Weise der Funktion der Grenzlamellen für den Primärtumor (Stelzner et al., 2009a).

### **1.1.5 Klinik des kolorektalen Karzinoms**

Die klinischen Symptome des kolorektalen Karzinoms sind meistens uncharakteristisch, viele Erkrankungen verlaufen bis in fortgeschrittene Stadien asymptomatisch (Herold, 2011). Da Karzinomgewebe im Vergleich zu normaler Darmmukosa öfter zu Blutungen neigt, können Blutauflagerungen oder –beimengungen im Stuhl die ersten Anzeichen einer Erkrankung sein. Diese Blutungen können lange Zeit unentdeckt bleiben und sich klinisch erst in Form einer

chronischen Anämie mit Müdigkeit und Abgeschlagenheit manifestieren (Renz-Polster, 2008). Einigen Patienten ist als Initialsymptom eine Änderung der Stuhlgewohnheiten oder ein Wechsel von Durchfällen und Verstopfung erinnerlich (Drenckhahn, 2008). Die so genannte B-Symptomatik, bestehend aus Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsabnahme, kann ebenfalls bei Patienten mit einem kolorektalen Karzinom angetroffen werden (Herold, 2011).

### **1.1.6 Präoperative Diagnostik beim kolorektalen Karzinom**

Obwohl in der klinischen Diagnostik und Therapie viele Parallelen zwischen dem Kolon- und Rektumkarzinom bestehen, ist eine klare Differenzierung der beiden Tumorentitäten in einigen Bereichen von Nöten. Nach Fielding et al., 1991 gelten als Rektumkarzinome Tumoren, deren aboraler Rand  $\leq 16$  cm von der Anokutanlinie entfernt ist. In Abhängigkeit ihrer möglichen lymphogenen Metastasierungswege und der damit einhergehenden bevorzugten Therapie lassen sie sich darüber hinaus in Tumore des oberen (12-16 cm), des mittleren (6-12 cm) und des unteren ( $< 6$ cm) Rektumdrittels differenzieren. Alle proximal davon gelegenen Darmkrebse werden als Kolonkarzinome bezeichnet (Sobin et al., 2009).

Zur Diagnosesicherung bei Verdacht auf ein kolorektales Karzinom wird eine Koloskopie mit Biopsie-Entnahme durchgeführt. Da in 5 % der Fälle ein synchroner Zweittumor vorliegt, der einer intraoperativen Detektion entgehen könnte, empfehlen Barillari et al., 1990 eine Koloskopie des gesamten Kolons.

Die orientierende Abdomen-Sonographie soll neben der allgemeinen Beurteilung von Leber und Gallenwegen Hinweise auf eine mögliche Peritonealkarzinose mit Aszites, Organmetastasen und organüberschreitendem Wachstum des Kolonkarzinoms geben. Bei unklaren Befunden sollte sich je nach Fragestellung eine CT- oder MRT-Untersuchung anschließen (Schmiegel et al., 2008).

Lungenmetastasen können mit einer Röntgen-Untersuchung des Thorax in zwei Ebenen nachgewiesen werden. Auch hier kann eine ergänzende CT-Diagnostik bei unklaren Befunden durchgeführt werden (Schmiegel et al., 2008).

Präoperativ sollte zudem immer der Spiegel des Tumormarkers CEA bestimmt werden, so dass in der Nachsorge CEA-Elevationen frühzeitig Hinweise auf einen Residualtumor oder Metastasen geben können (Chapman et al., 1998).

Speziell beim rektalen Karzinom sollten sich darüber hinaus noch eine starre Rektoskopie zur genauen Bestimmung des Abstandes des distalen Tumorrandes von der Linea dentata und eine

Endosonographie des Rektums anschließen, um suffizient über die Indikation für eine neoadjuvante Therapie entscheiden zu können (Hunerbein, 2003).

## **1.1.7 Therapie des kolorektalen Karzinoms**

### **1.1.7.1 Kurative Therapie des Kolonkarzinoms**

#### *1.1.7.1.1 Chirurgische Therapie des Kolonkarzinoms*

Die radikale chirurgische Intervention steht im Mittelpunkt der kurativen Therapie beim Kolonkarzinom. Sie wird in bestimmten Fällen postoperativ durch eine Chemotherapie ergänzt (Schmiegel et al., 2008).

Das Resektionsausmaß im Bereich des Darmes richtet sich nicht primär nach der Tumorgroße. Vielmehr müssen suffizient die das Tumorareal drainierenden Lymphabflusswege mit dem zentralen Gefäß und seinen parakolischen Kaskaden entfernt werden, was in der Praxis zu einer Resektion von 10 cm Darm beidseits des Tumors führt (Goligher, 1984). Liegt ein Tumor zwischen zwei zentralen Gefäßen, werden beide mit ihren entsprechenden Versorgungsgebieten entfernt.

Auch R0-resezierbare solitäre Leber- bzw. Lungenmetastasen können unter dem Gesichtspunkt einer kurativer Therapie chirurgisch behandelt werden. Dadurch kann ein 5-Jahres-Überleben von bis zu 50,3 % erreicht werden (Lee et al., 2007).

#### *1.1.7.1.2 Adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms*

Ob bei Patienten nach R0-Resektion des Primärtumors eine ergänzende (adjuvante) Chemotherapie durchzuführen ist, ist vom Nachweis einer Lymphknotenmetastasierung und der damit einhergehenden Einteilung nach UICC (s.o.) abhängig.

Patienten im UICC-Stadium I haben nach alleiniger Operation eine 5-Jahre-Überlebensrate von 90-97 %, so dass eine adjuvante Chemotherapie nicht erforderlich ist (Schmiegel et al., 2008).

Für Patienten im UICC-Stadium II ohne weitere Risikofaktoren konnte bis jetzt der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie nicht eindeutig belegt werden, so dass eine Chemotherapie in diesem Stadium individuell mit dem Patienten besprochen werden sollte (Quasar Collaborative et al., 2007).

Patienten im Stadium UICC III, also beim Vorliegen von Lymphknotenmetasen, werden einer adjuvanten Chemotherapie zugeführt. Der Nutzen dieser Therapie ist in Arbeiten von Francini et al., 1994 und O'Connell et al., 1997 durch eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens und eine signifikante Senkung der Rezidivrate belegt.

Das am häufigsten verwendete Chemotherapie-Schema zur adjuvanten Therapie beinhaltet als Grundsubstanz das Basenanalogon 5-Fluorouracil (5-FU) in Kombination mit Folinsäure (Leukovorin) und galt lange Zeit in Form einer Dauerinfusion als Goldstandard (IMPACT-Studie, 1995). Oxaliplatin konnte mit dem vorhandenen 5-FU zum FOLFOX-Schema kombiniert werden und verbesserte das krankheitsfreie 3-Jahres-Überleben (Andre et al., 2004).

### **1.1.7.2 Kurative Therapie des Rektumkarzinoms**

#### *1.1.7.2.1 Chirurgische Therapie des Rektumkarzinoms*

Lokale Operationsverfahren beim Rektumkarzinom im Sinne einer transanal-endoskopischen Mikrochirurgie (TEM) sollten unter kurativer Zielsetzung nur bei pT1-Tumoren mit einer Low-risk-Histologie durchgeführt werden. Alle weiteren Karzinome gehen mit einer Lymphknotenmetastasierungsrate von 10-20 % einher, so dass dieses Vorgehen hier als nicht ausreichend angesehen wird (Matzel et al., 2003).

Deshalb sollte beim Rektumkarzinom neben der Exzision des Primärtumors auch eine partielle oder totale Entfernung des Mesorektems und der darin befindlichen Lymphabflusswege in die Operation integriert werden (Søreide et al., 1997). In Abhängigkeit von der Tumorlokalisation, der Tiefeninfiltration und der Sphinkterfunktion stehen sowohl kontinenzerhaltende als auch mit einer Anus-*praeter*-Anlage einhergehende Operationstechniken zur Verfügung (Stelzner, 1995).

Da im Bereich des Rektums unter der Prämisse einer kontinenzerhaltenden Tumoresektion nach aboral keine dem Kolonkarzinom vergleichbaren Sicherheitsabstände eingehalten werden müssen, scheint ein distaler Sicherheitsabstand von 1-2 cm vom distalen Tumorrand ausreichend (Andreola et al., 1997 und Stelzner, 1989). Besondere Bedeutung kommt dem unteren Rektumviertel, dem kloakogenen Segment, zu. Wenn onkologisch möglich, sollte es erhalten bleiben, da es in Ergänzung des Sphinkter-Apparates eine wichtige Rolle für die Kontinenz einnimmt (Stelzner, 1995). Da das kloakogene Segment nicht über ein Mesorektum verfügt, sind hier keine Lymphknotenmetastasen zu erwarten (Stelzner et al., 2006).

Das Anlegen eines temporären protektiven Kolo- oder Ileostomas nach totaler mesorektaler Exzision dient dem Schutz der heilenden Anastomose (Law et al., 2002 und Stelzner, 1995).

#### *1.1.7.2.2 Adjuvante und neoadjuvante Therapie des Rektumkarzinoms*

Da beim Rektumkarzinom im Vergleich zum Kolonkarzinom die Lokalrezidivrate deutlich erhöht ist, wird bereits in früheren Stadien die Verwendung adjuvanter und vor allem neoadjuvanter Therapiestrategien empfohlen (Schmiegel et al., 2008).

Im UICC-Stadium I ist analog zum Kolonkarzinom mit einer geringen Rate von Lokalrezidiven und Fernmetastasen zu rechnen, so dass diese Patienten nicht von einer neoadjuvant durchgeführten Radio- oder Chemotherapie profitieren (Kapiteijn et al., 2001 und Peeters et al., 2007).

Patienten mit einem Rektumkarzinom im Stadium II und III sollten neoadjuvant mit einer kombinierten Radiochemotherapie behandelt werden (Schmiegel et al., 2008). Für dieses Patientenkollektiv konnte gezeigt werden, dass eine neoadjuvante 5-FU/Folinsäure-basierte Radiochemotherapie in 25-28 Fraktionen mit bis zu 50,4 Gy Bestrahlungsdosis zu einer deutlichen Reduktion der Lokalrezidivrate sowie zur deutlichen Verminderung der akuten und chronischen Toxizität im Vergleich zur postoperativen Bestrahlung führt. Applizierte wurde 5-FU als 5-tägige Dauerinfusion in der 1. und 5. Bestrahlungswoche entweder mit  $1000 \text{ mg/m}^2$  KOF/Tag oder mit  $350 \text{ mg/m}^2$  KOF/Tag in Kombination mit Folinsäure  $20 \text{ mg/m}^2$  KOF/Tag (Bosset et al., 2006 und Gerard et al., 2006). Darüber hinaus konnte durch die therapiebedingte Verkleinerung der Tumormasse (Downstaging) in doppelt so vielen Fällen eine kontinenterhaltende Operation durchgeführt werden (Sauer et al., 2004). Gerard et al., 2006 wiesen in ihrer Studie nach, dass die ergänzende Verwendung der Chemotherapie präoperativ im Vergleich zur früher alleinig verwendeten neoadjuvanten Radiotherapie bei gleichem Gesamtüberleben signifikant die Lokalrezidivrate senkt. Darüber hinaus ist die Integration neuer Chemotherapeutika (Capecitabin, Oxaliplatin, Irinotecan) in die neoadjuvante Therapie des Rektumkarzinoms Gegenstand aktueller Forschung (Rodel et al., 2007).

Postoperativ sollten alle Rektumkarzinompatienten der Stadien UICC II und III zur Ergänzung der neoadjuvanten und chirurgischen Therapie eine adjuvante 5-FU/Folinsäure-basierte Chemotherapie erhalten, um das progressionsfreie und das Gesamtüberleben zu verbessern. Die Chemotherapie kann über 5 Tage alle 4 Wochen entweder als 5-FU-Monotherapie mit

500 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag oder als Kombination aus 5-FU 350 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag und Folinsäure 20 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag erfolgen (Bosset et al., 2006 und Gerard et al., 2006).

Beim Vorliegen eines Lokalrezidivs eines Rektumkarzinoms muss über die Therapie individuell abhängig vom Lokalbefund und der bereits durchgeführten Bestrahlungsdosis entschieden werden. Scheint eine R0-Situation erreichbar, empfiehlt sich ein operatives Vorgehen (Lehnert et al., 2001). Bei fraglicher Resektabilität kann, soweit dies aufgrund einer vorangegangenen Bestrahlung noch möglich ist, eine multimodale Therapie eingeleitet werden (Schmiegel et al., 2008).

### **1.1.7.3 Palliative Therapie des kolorektalen Karzinoms**

Bei 30-40 % der Patienten mit einem kolorektalen Karzinom liegen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lokal fortgeschrittene Tumorstadien oder Fernmetastasen vor, so dass eine Therapie in kurativer Absicht nicht mehr durchgeführt werden kann.

Auch in der palliativen Situation sollte eine Exzision des Primärtumors angestrebt werden, um Komplikationen wie Stenosen, Blutungen oder einem Tumoreinbruch in Nachbarorgane vorzubeugen (Schmiegel et al., 2008). Mittels Umgehungsanastomose oder Stomaanlage kann operativ der betroffene Darmabschnitt funktionell umgangen werden. Bei Inoperabilität sollte endoskopisch durch die Einlage eines Stents oder einer lokalen Lasertherapie versucht werden, die Darmpassage zu erhalten.

Für die weitere Behandlung in der palliativen Therapie stehen die in der kurativen Therapie verwendeten Chemotherapeutika (5-Fluorouracil, Oxaliplatin, Capecitabin, Irinotecan und Mitomycin C) in verschiedenen Schemata zur Verfügung (Schmiegel et al., 2008). Ergänzend dazu erhöhen in den letzten Jahren neu entwickelte Antikörper gegen Rezeptoren von Wachstumsfaktoren (Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab) die Ansprechraten der klassischen Chemotherapeutika (Cunningham et al., 2004).

Im Rahmen von Studien werden zur palliativen Behandlung inoperabler Lebermetastasen die perkutane Lasertherapie, die Radiofrequenzablation und die intraarterielle Applizierung von Chemotherapeutika wie 5-Fluorouracil und Folinsäure (HAI) eingesetzt (Kerr et al., 2003 und Solbiati et al., 2001). Eine weitere in Entwicklung befindliche Therapieoption für irresektable Lebermetastasen besteht in der Applikation von mit <sup>90</sup>Yttrium beschichteten Kunstharzkugeln in

das Gefäßbett der Metastase, um eine selektive Bestrahlung des Tumorgewebes zu erreichen (Welsh et al., 2006).

### **1.1.8 Nachsorge des therapierten kolorektalen Karzinoms**

Bis zu 5 Jahre nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms ist das Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv zwischen 3-24 %, für Fernmetastasen um 25 % und für einen metachronen Zweittumor um 1,5-10 % erhöht (Bulow et al., 2003 und Stelzner, 2006a). Um solche Läsionen in einem kurativ therapierbaren Stadium zu detektieren, wird eine programmierte Nachsorge der Tumorpatienten durchgeführt (Schmiegel et al., 2008).

Bei fortgeschrittenen Tumoren ab UICC-Stadium II ist das Rezidivrisiko deutlich erhöht, so dass regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen indiziert sind (Hermanek et al., 1994).

In der Literatur herrscht aktuell noch Uneinigkeit in der Frage der Untersuchungsintervalle und der verwendeten Untersuchungsmodalitäten. Auch viele Metanalysen der Datenlage konnten kein einheitliches Bild zeichnen (Schmiegel et al., 2008). Eine programmierte Nachsorge soll in Hinblick auf die Häufigkeit von Rezidiven mindestens bis 5 Jahre post operationem erfolgen (Merkel et al., 2002). Schmiegel et al., 2008 empfehlen in den ersten beiden Jahren nach abgeschlossener Therapie ein 6-monatiges Untersuchungsintervall, danach jährliche Kontrollen. Neben Anamnese und körperlicher Untersuchung sollte die Nachsorge die regelmäßige Bestimmung des Tumormarkers CEA enthalten, da dieser eine höhere Sensitivität in der frühzeitigen Entdeckung von Lebermetastasen gegenüber der CT und der Sonographie besitzt (Duffy et al., 2003).

Vor dem Hintergrund der schnelleren und kostengünstigeren Durchführung im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren empfehlen Schmiegel et al., 2008 die routinemäßige Verwendung des Abdomenultraschalls in der programmierten Nachsorge des kolorektalen Karzinoms, eine CT-Untersuchung sollte erst bei Verdacht auf eine Filialisierung eingesetzt werden (Schoemaker et al., 1998).

Die PET/CT wird bisher in der programmierten Nachsorge des kolorektalen Karzinoms nicht eingesetzt (Schmiegel et al., 2008). Auch bei Verdacht auf ein Rezidiv, z.B. aufgrund ansteigender Tumormarkerkonzentrationen, welches durch die konventionelle Bildgebung nicht detektiert werden konnte, ist der Einsatz der PET/CT in Deutschland aktuell nur eingeschränkt

möglich, da eine Kostenerstattung durch die gesetzliche Krankenversicherung im Gegensatz zum US-amerikanischen Gesundheitssystem sehr restriktiv gehandhabt wird (Biersack, 2009).

## **1.2 Die kombinierte PET/CT**

### **1.2.1 Entwicklungsgeschichte, Aufbau und Technik der PET**

Die technischen Grundlagen für die Entwicklung der PET legte George de Hevesy 1924 mit der Entdeckung der Tracermethode, die es ermöglicht, Moleküle durch den Einbau von Isotopen zu markieren, ohne dabei ihre biochemischen Eigenschaften zu verändern (Mohnike et al., 2006). Die aus dem radioaktiven Zerfall dieser Isotope resultierende Positronenstrahlung konnte erstmals 1951 zur Lokalisation von Hirntumoren genutzt werden (Berry et al., 2006). Anfang der 1970er Jahre wurden die ersten Prototypen eines Positronenemissionstomographen vorgestellt. 1974 konnten Phleps und Hoffmann von der Washington University das erste PET-Modul für Untersuchungen am Menschen präsentieren (Nutt, 2002). Stetige technische Neuerungen führten dazu, dass seit 1991 PET-Ganzkörperuntersuchungen möglich sind. Dazu zählt vor allem die Verbesserung der Detektionstechnik und die Entdeckung hochwertiger Szintillationsmaterialien, die das bis dahin verwendete Caesiumfluorid und Bariumfluorid ersetzen (Kohl et al., 2007 und Nutt, 2002). 1977 wurden in Japan die ersten Zyklotrons zur Massenproduktion von  $^{18}\text{F}$ -haltigen Tracern, darunter auch  $^{18}\text{F}$ -Fluordesoxyglukose ( $^{18}\text{F}$ -FDG), installiert (Reinhardt et al., 2003). Bereits in den 1980er Jahren wurden zu Forschungszwecken in Deutschland die ersten PET-Aggregate mit  $^{18}\text{F}$ -FDG betrieben, die Einführung in die klinische Praxis erfolgte allerdings erst ab 1994 (Biersack, 2009). Für die Tumordiagnostik stand anfangs nur die  $^{18}\text{F}$ -FDG zur Verfügung. Mit der Entwicklung von  $^{18}\text{F}$ -Cholin,  $^{18}\text{F}$ -Fluorethyltyrosin und  $^{18}\text{F}$ -Fluorthymidin konnte der Einsatzbereich der PET in der Onkologie stark erweitert werden (Machulla, 2005). Weitere Tracer befinden sich in der präklinischen und klinischen Erprobung (Krause et al., 2007).

Die PET hat sich neben der neurologischen und kardiologischen auch in der onkologischen Diagnostik durchgesetzt (Bockisch et al., 2004b). Sie kann durch die relative Mehranreicherung von  $^{18}\text{F}$ -FDG in Krebszellen wichtige Hinweise auf Lokalisation, Größe und Vitalität von Tumorgeweben liefern und so die Diagnostik, Therapieplanung und die Beurteilung des Therapieerfolgs von Malignomen unterstützen (Bar-Shalom et al., 2000 und Ben-Haim et al., 2009).



Als ein funktionell-bildgebendes Verfahren der Nuklearmedizin liegt der PET die Darstellung der individuellen Verteilung und Anreicherung eines Radiopharmazeutikums im Körper des Patienten zugrunde (Kauffmann et al., 2006). Dazu wird dem Patienten das Radiopharmazeutikum in Form eines an eine Trägersubstanz gebundenen Radioisotops appliziert und die Anreicherung in stoffwechselaktiven Geweben abgewartet (Reiser et al., 2006). Beim Zerfall des instabilen Nuklids kommt es zur Emittierung von radioaktiver Strahlung, die von einem Detektorsystem registriert und mittels eines Computers in Bildinformationen konvertiert wird (Kauffmann et al., 2006 und Reiser und Born, 2006).

#### **1.2.1.1 Produktion und Eigenschaften von $^{18}\text{F}$ -Fluordesoxyglukose ( $^{18}\text{F}$ -FDG)**

Zur Erzeugung eines Radiopharmakons, auch Tracer genannt, wird aus dem zu markierenden Ursprungsmolekül eine Ionengruppe entfernt und durch ein radioaktives Isotop oder Molekül ersetzt (Mohnike et al., 2006). Gemäß dem Tracer-Prinzip werden durch diesen Vorgang die physiko-chemischen Eigenschaften des Ursprungsmoleküls nicht signifikant verändert, so dass die physiologische Distribution und Metabolisierung der Substanz in vivo weiterhin gewährleistet ist (Kauffmann et al., 2006).

In der PET-Diagnostik finden unter Emittierung von  $\beta^+$ -Strahlung (Positronenstrahlung) zerfallende Radioisotopen wie  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{11}\text{C}$  und  $^{18}\text{F}$  Verwendung. Letzteres wird vor allem in der Onkologie eingesetzt (Kapoor et al., 2004). Durch die Synthese des Fluor-Isotops mit einem  $\alpha$ -D-Desoxyglukose-Molekül, das zuvor durch die Abspaltung einer Hydroxylgruppe aus einem Glukosemolekül gewonnen wurde, entsteht das Radiopharmakon  $^{18}\text{F}$ -Fluordesoxyglukose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) (Bar-Shalom et al., 2000).

Zur Herstellung des Radioisotops  $^{18}\text{F}$  wird in einem Zyklotron mit  $^{18}\text{O}$  angereichertes Wasser mit hochenergetischen Protonen beschossen (Vallabhajosula, 2007). Als Produkt entstehen dabei unter anderem  $\text{H}_2(^{18}\text{F})$ , das als Ausgangsprodukt zur Synthese von  $^{18}\text{F}$ -FDG verwendet wird. Die Halbwertszeit von  $^{18}\text{F}$  beträgt nur ca. 110 Minuten, so dass die Substanz in räumlicher Nähe zur PET-Installation erzeugt werden muss (Kapoor et al., 2004).

$^{18}\text{F}$ -FDG wird bei einem normalgewichtigen Patienten intravenös mit einer Aktivität von ca. 350 MBq injiziert. Dies entspricht einer Strahlenbelastung von 6,7 mSv pro Untersuchung (Krause et al., 2007).  $^{18}\text{F}$ -FDG wird, analog zu Glukose, in alle Zellen des Organismus über Glukosetransporter der Zellmembran aufgenommen, aber lediglich phosphoryliert. Eine weitere

Metabolisierung findet nicht statt, so dass der Tracer intrazellulär akkumuliert (Endo et al., 2006). In der PET-Diagnostik wird dieser Umstand genutzt. Schnell wachsendes Tumorgewebe nimmt im Vergleich zu gesundem Gewebe mehr  $^{18}\text{F}$ -FDG auf. Diese Differenz der Glukoseutilisation lässt sich durch die vermehrte radioaktive Strahlung aus den zerfallenden intrazellulären  $^{18}\text{F}$ -Isotopen mit Hilfe der PET detektieren, lokalisieren und quantifizieren (Bar-Shalom et al., 2000).

Der zeitliche Abstand zwischen  $^{18}\text{F}$ -FDG-Injektion und Beginn der PET-Untersuchung sollte 60-90 Minuten betragen, da die intrazelluläre Anreicherung von  $^{18}\text{F}$ -FDG erst 45-60 Minuten post injektionem eine Plateauphase erreicht (Delbeke et al., 2006). Eine weitere Metabolisierung von  $^{18}\text{F}$ -FDG im Körper erfolgt nicht. Es wird größtenteils über die Nieren filtriert, nicht reabsorbiert und mit dem Harn ausgeschieden (Bombardieri et al., 2003 und Rosenbaum et al., 2006).

#### **1.2.1.2 Akquirierung der Bilddaten**

Der radioaktive Zerfall der verwendeten Nuklide wird in der PET mit Hilfe eines Detektorrings registriert, der aus verschiedenen anorganischen Szintillationskristallen gefertigt ist (Kauffmann et al., 2006). Es finden Kristalle aus Gadoliniumoxyorthosilikat (GSO), Bismutgermanat (GSO), Lutetiumyttriumorthosilikat (LYSO) und Lutetiumoxyorthosilikat (LSO) Verwendung (Mohnike et al., 2006).

Im Rahmen des  $\beta^+$ -Zerfalls wird aus dem Atomkern der Radionuklide ein Positron emittiert. Nach Bremsung durch die benachbarte Materie interagiert das Positron mit einem Elektron des umgebenen Gewebes (Rohren et al., 2004). Dabei werden beide Teilchen im Rahmen der sog. Annihilation vernichtet, es entsteht Gammastrahlung in Form von zwei Photonen, die sich vom Ort der Annihilation in einem Winkel von  $180^\circ \pm 0,5^\circ$  entfernen und jeweils über eine Energie von 511 keV verfügen (Bybel et al., 2006). Das Paar von Vernichtungsphotonen trifft fast gleichzeitig auf dem Szintillationsdetektorring der PET auf. Diese Eigenschaft bildet die Grundlage der Koinzidenzmessung. (Townsend, 2004). Wenn zwei Photonen in einem Zeitfenster von 6-12 Nanosekunden auf den Detektorring auftreffen, wird dies als Annihilations-Ereignis auf einer gedachten Linie zwischen den beiden angeregten Kristallen des Detektorrings definiert (Kapoor et al., 2004). Aus der Gesamtsumme dieser Ereignisse kann computergestützt sowohl ein Schnittbild als auch ein dreidimensionales Bild generiert werden. Durch mehrere hintereinandergeschaltete Detektorringe kann die PET die Annihilationsereignisse von ca. 15 cm

der Körperlänge simultan detektieren, so dass eine diskontinuierliche Änderung der Bettposition zur Komplettierung einer Ganzkörperabbildung nötig ist (Bybel et al., 2006).

Die durch den radioaktiven Zerfall der  $^{18}\text{F}$ -FDG emittierte Gammastrahlung wird bis zum Erreichen des Detektors, in Abhängigkeit von der Dichte des von ihr zu durchdringenden Körpergewebes, unterschiedlich stark abgeschwächt (Townsend, 2004). In den unkorrigierten PET-Bildern würde die gemessene Strahlung aus der Haut artifiziell höher dargestellt als die aus Annihilationsereignissen im Körperkern resultierende Gammastrahlung (Rohren et al., 2004). Zur Bestimmung der korrekten Aktivitätsverteilung der  $^{18}\text{F}$ -FDG im Körper müssen die PET-Rohdatensätze mit den Werten einer zur Schwächungskorrektur durchgeführten Transmissionsmessung verrechnet werden (Townsend, 2004). Dazu rotiert eine mit  $^{137}\text{Caesium}$  oder  $^{68}\text{Germanium}$  bestückte Stabquelle analog zur PET-Emissionsmessung um den Patienten. Die im Vergleich zu einer Leermessung erhobenen Schwächungsdaten werden aufgezeichnet. Mit der Verrechnung beider Datensätze wird eine reale Darstellung der  $^{18}\text{F}$ -FDG-Aktivitätsverteilung im Körper möglich (Townsend, 2004).

### 1.2.1.3 Ermittlung des Tracer-Uptakes

Mit Hilfe des Standardized Uptake Value (SUV) ist es möglich, den  $^{18}\text{F}$ -FDG-Uptake für eine bestimmte Region des Körpers (Region of Interest, ROI) semiquantitativ zu ermitteln (Reinhardt et al., 2003). Der SUV wird als relative Menge der Radioaktivität in einer Läsion im Verhältnis zum Körpergewicht des Patienten und zum injizierten Volumen des Radionuklids angegeben (Delbeke et al., 2006 und Shreve et al., 1999). Auch die injizierte Aktivität des  $^{18}\text{F}$ -FDG, die Körperoberfläche und der Blutglukosespiegel können den SUV beeinflussen und sollten in seine Berechnung Eingang finden (Bombardieri et al., 2003). Der SUV unterstützt in der klinisch-onkologischen Routine die Differenzierung von benignen und malignen Geweben. Als physiologischer Richtwert des SUV wird für Bindegewebe der Wert 1,0, für Blutgefäße der Wert 1,5-2,0 und für Lebergewebe ein Wert von 2,5 angegeben (Shreve et al., 1999). Maligne Gewebe können maximale SUV-Werte ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) in einer Spannweite von 2 bis zu 20 aufweisen, wobei individuelle Unterschiede in den durchschnittlichen SUV-Werten ( $\text{SUV}_{\text{mean}}$ ) für verschiedene Tumorentitäten festgestellt wurden (Torizuka et al., 1998). Sowohl ein erhöhter Körperfettanteil als auch ein sehr niedriger Body-Mass-Index kann in fälschlich hohen SUV-Werten resultieren (Zasadny et al., 1993). Da in entzündlichem oder reaktiv verändertem Gewebe ebenfalls ein erhöhter SUV gemessen werden kann, sollte zur Differenzierung der Dignität der fraglichen

Läsion die Dual-Time-Point-Messung mit Früh- und Spätaufnahmen Verwendung finden. Dabei nutzt man den Umstand, dass der SUV maligner Gewebe mit der Zeit p. i. weiter ansteigt, bei entzündlichen Veränderungen findet sich dagegen häufig wieder eine Reduktion der Tracer-Aktivität (Biersack, 2009). Eingesetzt wird der SUV auch zur Beurteilung des Therapieerfolgs von Chemo- und Strahlentherapien (Bybel et al., 2006).

#### **1.2.1.4 Fehlerquellen und Artefaktentstehung**

Neben den physiologischen Besonderheiten des Glukosemetabolismus in vivo müssen für die korrekte Interpretation eines PET-Befundes auch die technischen Grundlagen der PET und ihre Limitationen Berücksichtigung finden. So sollte der Patient 4-6 Stunden vor der Untersuchung nüchtern bleiben, um eine ausreichende Senkung des Blutglukose- und Insulinspiegels zu gewährleisten, was eine optimale  $^{18}\text{F}$ -FDG-Aufnahme in die Tumorzellen nach der Injektion zur Folge hat (Lindholm et al., 1993). Liegt eine Hyperglykämie über 120 mg/dl vor, ist die  $^{18}\text{F}$ -FDG-Utilisation der malignen Zellen und somit die Aussagekraft der PET eingeschränkt (Belhocine et al., 2006). Um dies auszuschließen, wird eine Blutzuckerkontrolle vor der Injektion durchgeführt (Bombardieri et al., 2003). Weiterhin weisen einige Gewebe bereits unter physiologischen Bedingungen hohe  $^{18}\text{F}$ -FDG-Uptakes auf: das Gehirn, da es den kompletten Energiebedarf aus Glukose deckt, sowie sehr stoffwechselaktive Gewebe wie die Leber, das Knochenmark, die Milz und das Herz (Cook et al., 2004 und Subhas et al., 2005). Physiologische  $^{18}\text{F}$ -FDG-Akkumulationen lassen sich ebenfalls in Hoden, Ovarien, Uterus und im Brustdrüsengewebe nachweisen (Shreve et al., 1999 und Krause et al., 2007).

Für eine PET-Untersuchung des kleinen Beckens, die bei der Diagnostik von kolorektalen Karzinomen durchgeführt wird, müssen mögliche spezielle Artefakte berücksichtigt werden (Subhas et al., 2005). Im Kolorektum lassen sich individuell starke fokale Aktivitätsschwankungen nachweisen und erschweren so die korrekte Diagnose. So konnte in einem 609 Patienten umfassenden Kollektiv, in dem eine maligne Erkrankung des Anorektums ausgeschlossen war, mittels der PET/CT ein durchschnittlicher  $\text{SUV}_{\text{max}}$  von 3,26 für das Rektum nachgewiesen werden. Bei 39 % der Patienten lagen fokale, diffuse oder langstreckige  $^{18}\text{F}$ -FDG-Mehranreicherungen als Ausdruck von Peristaltik oder umschriebener Entzündung vor, ohne dass sich in der Nachsorge ein Malignitätsbefund in dieser Lokalisation ergeben hätte (Heusner et al., 2008). In einer weiteren Arbeit wurden  $^{18}\text{F}$ -FDG-Mehranreicherungen im Darm bei asymptomatischen Probanden koloskopisch nachkontrolliert. Besonders diffus-langstreckige

Tracerakkumulationen waren als physiologisch anzusehen, wobei fokale  $^{18}\text{F}$ -FDG-Uptakes mit benignen oder malignen Raumforderungen assoziiert waren (Tatlidil et al., 2002). Shreve et al., 1999 berichten für das Kolon über einen durchschnittlichen physiologischen  $\text{SUV}_{\text{max}}$  von  $< 4$ , besonders im Bereich des Kolon ascendens und des Rektums fanden sich jedoch auch fokal physiologische  $\text{SUV}_{\text{max}}$ -Werte bis 10 (Wang et al., 2007). Mögliche Gründe für diese große Variabilität der Tracerakkumulation sind die wechselnde Aktivität der glatten Darmmuskulatur, eine metabolisch aktive Mukosa, ein  $^{18}\text{F}$ -FDG-Uptake durch Mikroorganismen im Kolon oder reaktives parakolisches Lymphgewebe (Rosenbaum et al., 2006 und Shreve et al., 1999). Durch eine Darmspülung mit einer isoonkotischen Lösung am Vorabend vor der PET-Untersuchung kann das Auftreten dieser Artefakte reduziert werden (Miraldi et al., 1998). Ein weiteres Problem stellen die vom Patienten nicht beeinflussbaren Lage- und Motilitätsänderungen des Darmes im Verlauf des PET-Scans und der daraus resultierenden artifiziellen Akkumulationsdifferenzen des Tracers im Bildmaterial dar (Antoch et al., 2002). Um die Motilität und konsekutiv die Bewegungsartefakte des Darms weiter zu verringern, kann dem Patienten vor der Untersuchung Butylscopolamin als Parasympathikolytikum intravenös appliziert werden (Cook et al., 2004). Nieren, Harnleiter und Blase sind typischerweise deutlich kontrastiert, da  $^{18}\text{F}$ -FDG fast vollständig renal eliminiert wird, was eine Artefaktentstehung im kleinen Becken begünstigt (Engel et al., 1996). Implantierte Hüft-Endoprothesen können über falsch hohe Schwächungskorrekturwerte ebenfalls zu falsch-positiven Befunden im kleinen Becken führen (Subhas et al., 2005).

Zwischen der Aktivität der quergestreiften Muskulatur und des Uptakes des Tracers in diese Gewebe besteht ein proportionaler Zusammenhang (Rosenbaum et al., 2006). Deshalb sollte sich der Patient bereits vor der Injektion des Radiopharmakons einige Zeit entspannt in liegender Position befinden und nach der Injektion auf das Sprechen und unnötige Bewegungen verzichten, um die Aufnahme von  $^{18}\text{F}$ -FDG ins Muskelgewebe zu minimieren (Kapoor et al., 2004 und Subhas et al., 2005). Die zur Untersuchung angestrebte Normoglykämie hat zudem den Effekt, dass durch den niedrigeren Insulinspiegel weniger Glukosetransporter in die Zellmembranen dieser Gewebe eingebaut werden und dadurch die Aufnahme des Radionuklids in gesunde Zellen gesenkt wird (Cook et al., 2004).

Eine erhöhte Speicherung von  $^{18}\text{F}$ -FDG kann auch bei akuten und chronischen Entzündungsvorgängen, bei Heilungsprozessen nach Frakturen oder operativen Eingriffen und

bei gutartigen Tumoren beobachtet werden (Berry und Cook, 2006 und Krause et al., 2007). Zur Differenzierung zwischen benignen und malignen  $^{18}\text{F}$ -FDG-Akkumulationen sollte für die fragliche Lokalisation der SUV bestimmt werden. Benigne Gewebe weisen in der Regel niedrigere SUV-Werte auf als maligne Läsionen (Rosenbaum et al., 2006). Im Einzelfall jedoch können hohe SUV-Werte sowie eine untypische oder asymmetrische Lokalisation der fraglichen Areale die Diskrimination erschweren (Cook et al., 1996).

Bei der PET werden rein metabolisch-funktionelle Daten akquiriert und zur Bildkonstruktion verwendet. Daraus folgt, dass das entstandene Bild durch geringe Ortsauflösung und geringen Kontrast gekennzeichnet ist. Dies liegt in mehreren physikalischen und technischen Eigenschaften der PET-Installation begründet. Zum einen entspricht der Ort der durch die PET detektierte Annihilation nicht exakt dem Ort des Isotopenzerfalls, zum anderen beträgt der Winkel zwischen den aus der Annihilation resultierenden Photonen nicht exakt  $180^\circ$ , sondern kann bis zu  $0,5^\circ$  abweichen, wodurch die Ortsauflösung des PET vermindert wird (Belhocine et al., 2006). Durch das Auftreten von zufälligen Koinzidenzen und Streuereignissen, die sich als Hintergrundrauschen im PET-Bild niederschlagen, wird der Kontrast der Aufnahme zusätzlich beeinträchtigt (Kapoor et al., 2004). In der klinischen Routine ist deshalb die exakte Zuordnung einer  $^{18}\text{F}$ -FDG-Akkumulation zu einer anatomischen Struktur nur eingeschränkt möglich. Ebenfalls ist zu beachten, dass kleine Tumervolumina im Vergleich zum Umgebungsgewebe nur eine relativ geringe Mehranreicherung der  $^{18}\text{F}$ -FDG und entsprechend kleinere Strahlungsmengen emittieren und somit einer Detektion durch die PET entgehen können (Fischer et al., 2006). Aufgrund dieser Limitationen der PET entstand die Forderung nach einem System, das die Vorzüge der funktionell-metabolischen Daten der PET mit der morphologischen Auflösung der etablierten radiologischen Schnittbildverfahren kombiniert.

### **1.2.2 Entwicklungsgeschichte, Aufbau und technische Grundlagen der CT**

Die grundlegenden mathematischen Überlegungen und Berechnungen Johann Radons aus dem Jahre 1917 griff der Physiker Cormack in seinen Experimenten zur Nutzung der CT-Technologie in der Medizin auf (Kalender, 2006b). Bis 1963 betrieb er Forschungen zur Dichtemessung von Materie durch die Absorption von Röntgenstrahlen in verschiedenen Punkten dieser Materie und legte damit den Grundstein für die Entwicklung des ersten Computertomographen im Jahre 1968 durch Hounsfield (Bautz et al., 2005). Im Jahre 1972 konnte Hounsfield die erste CT-Untersuchung am Menschen durchführen, seit 1975 sind Ganzkörperaufnahmen möglich. Zu

einer Verbesserung der Bildqualität und der Akquirierungsgeschwindigkeiten führten die Entwicklung der Spiral-CT im Jahre 1989 sowie der Mehrzeilen-Spiral-CT am Ende der neunziger Jahre (Kalender, 2006b). Dadurch erschloss sich die Computertomographie Anwendungsgebiete in nahezu allen klinischen Bereichen der Medizin.

Die technischen Grundlagen der Computertomographie beruhen auf der Abschwächung von Röntgenstrahlung bei ihrem Durchtritt durch feste Materie (Kalender, 2006a). Hierzu wird von einer Röntgenröhre ein fächerförmiger Röntgenstrahl erzeugt, der von den Geweben des Körpers unterschiedlich stark absorbiert wird (Kauffmann et al., 2006). Die von den gegenüber der Röntgenröhre angeordneten Detektoren akquirierten Schwächungsprofile werden in elektrische Impulse konvertiert und an einen Computer weitergeleitet. Dieser errechnet aus der Überlagerung aller Schwächungsprofile in einem dreidimensionalen Volumenelement (Voxel) die summierte Schwächung und gibt dies in Form eines zweidimensionalen Bildes (Pixel) in Graustufenwerten wieder, wobei zunehmende Helligkeit einer höheren Dichte des Gewebes in diesem Punkt entspricht (Reiser und Born, 2006). Zur objektiven Vergleichbarkeit der Gewebedichte werden den Graustufen Zahlenwerte zugeordnet, die Hounsfield-Einheiten (HE) (Reiser und Born, 2006). Sie lassen sich aus dem linearen Schwächungskoeffizienten und der Bezugsgröße Wasser berechnen. Dazu wurde Wasser per definitionem der Wert 0 und Luft der Wert - 1000 zugeteilt, so dass sich alle Graustufen dazu ins Verhältnis setzen lassen. Eine objektive intra- und interindividuelle Vergleichbarkeit von CT-Dichtewerten ist damit unter Verwendung der Begriffe „hyperdens“ und „hypodens“ möglich. (Kauffmann et al., 2006).

Die Aufnahmetechnik des CT befindet sich im Ringsystem, der sogenannten Gantry (Kauffmann et al., 2006). In diesem sind die Röntgenröhre, die Kollimatorblendensysteme und die Röntgendetektoren untergebracht, wobei sich Röntgenröhren und Detektoren je nach CT-Generation über den Patienten bewegen oder um den Patienten kreisen und auf diese Weise Bilddaten akquirieren (Reiser und Born, 2006). Mittels des Kollimatorblendensystems kann der Röntgenstrahl eingegrenzt und die Schichtdicke der CT-Aufnahme variiert werden. Je nach untersuchtem Körperteil, Gewebeeigenschaft und Fragestellung wird durch Anpassung von Spannung und Stromstärke der Röntgenröhre die notwendige Bildqualität modifiziert und so die Strahlenbelastung für den Patienten minimiert (Kauffmann et al., 2006).

Während bei einem Einzelschicht-CT nach jedem Umlauf der Röntgenröhre, somit diskontinuierlich, ein Tischvorschub erfolgen muss, wird durch eine spiralförmig den Patienten

umlaufende Röntgenröhre ein kontinuierlicher Tischvorschub realisierbar (Bautz und Kalender, 2005). Diese Technik der Spiral-CT ermöglicht über eine Verkürzung der Aufnahmezeit eine Reduktion von atembedingten Artefakten und Partialvolumeneffekten und eine bessere Ausnutzung von Kontrastmittelboli. Aus den gewonnenen Bilddaten ist darüber hinaus die Rekonstruktion von dreidimensionalen Bildern möglich (Kalender, 1999).

Eine Weiterentwicklung der Einzeilen-Spiral-CT stellt die Mehrzeilen- oder Multislice-CT dar. Dazu werden der Röntgenröhre nicht nur eine, sondern bis zu 64 Detektorreihen, sogenannte Zeilen, gegenübergestellt. Dies führt zu einer Verkürzung der Aufnahmezeit, aber auch zu einer Steigerung der räumlichen Auflösung (Flohr et al., 2004).

Eine CT-Untersuchung kann als Nativ- bzw. „Low-Dose“-CT ohne Kontrastmittelapplikation durchgeführt werden, wenn sie allein zur Schwächungskorrektur und zur Zuordnung grober anatomischer Strukturen eingesetzt werden soll. Dabei wird der Patient mit einer Strahlendosis von 1-3 mSv belastet. Soll das volle diagnostische Potential der CT ausgenutzt werden, wird ein „full-dose“- oder diagnostisches CT (KM-CT) mit intravenöser Kontrastmittelapplikation mit einer Strahlenbelastung von 14-18 mSv verwendet (Krause et al., 2007).

#### **1.2.2.1 Charakteristika gebräuchlicher Kontrastmittel**

Durch die Applikation von oralem oder intravenösem Kontrastmittel in der CT können die Dichtedifferenzen zwischen angrenzenden Geweben maximiert und so eine verbesserte Kontrastierung des Bildes erzielt werden (Reiser und Born, 2006). Als röntgenpositiv werden Kontrastmittel bezeichnet, die die Röntgenstrahlen stärker, als röntgennativ solche, die die Röntgenstrahlen schwächer als das umgebene Gewebe absorbieren (Kauffmann et al., 2006). Als orale Kontrastmittel finden röntgenpositive Iodverbindungen und Bariumsulfat, als röntgennegative CO<sub>2</sub> und Luft Verwendung (Subhas et al., 2005). Zur Erhöhung der Kontrastierung des Magen-Darm-Traktes sollte ein orales Kontrastmittel in flüssiger Form verabreicht werden. Bariumsulfat weist diesbezüglich die besten Eigenschaften auf, es ist jedoch nicht wasserlöslich und entgeht daher einer Resorption. Bei Verdacht auf eine Darmperforation muss deswegen auf ein wasserlösliches Kontrastmittel ausgewichen werden (Kauffmann et al., 2006). Durch die Applikation eines intravenösen Kontrastmittels können Blutgefäße und Läsionen mit erhöhter Kontrastmittelaufnahme besser gegen das umgebene Gewebe abgegrenzt werden. Präparate der Wahl zur intravenösen Anwendung sind röntgenpositive, jodhaltige Kontrastmittel (Reiser und Born, 2006). Vor der Injektion sollten anamnestisch eine



Kontrastmittelallergie und laborchemisch eine hyperthyreote Stoffwechsellaage sowie eine Niereninsuffizienz ausgeschlossen werden. Eine adäquate Prämedikation zur Prophylaxe von hyperthyreoten Krisen und Tubulusnekrosen sollte sichergestellt sein (Kauffmann et al., 2006). Durch den Einsatz von CT-Kontrastmitteln in der kombinierten PET/CT-Technik können bei Verwendung der CT-Daten zur Berechnung der PET-Schwächungskorrektur Artefakte entstehen (Antoch et al., 2004a). Diese müssen durch geeignete PET/CT-Protokolle vermieden werden (Cook et al., 2004).

### **1.2.3 Entwicklungsgeschichte, Aufbau und technische Grundlagen der PET/CT**

Die erste Hardwarefusion von CT und PET in einem Modul mit der Möglichkeit einer simultanen Akquirierung von morphologischen und funktionellen Bilddaten gelang mit dem Prototyp der PET/CT im Jahre 1998 (Beyer et al., 2000). In Deutschland wurden im Jahre 2001 die ersten PET/CT-Geräte mit einem 2-Zeilen-Multi-Slice-CT und einer Vollring-PET in Betrieb genommen (Biersack, 2009). In der Doppel-Gantry ist im vorderen Modul die CT-, im hinteren Modul die PET-Einheit lokalisiert (Kalender, 2006a). Kontinuierliche Neuerungen der Technik und der Auswertungssoftware vollziehen sich bis in die Gegenwart (Mawlawi et al., 2009). So können durch die Weiterentwicklung der Rekonstruktionsalgorithmen für die CT-basierte Schwächungskorrektur Strahlenaufhärungsartefakte im fusionierten PET/CT-Bild vermindert und dadurch die diagnostische Qualität der PET/CT erhöht werden (Subhas et al., 2005). Die Einführung der iterativen Bildrekonstruktion und der Time-of-Flight-Bildgebung konnten in den letzten Jahren die PET/CT-Bildqualität weiter steigern (Kittner et al., 2007 und Kohl et al., 2007).

Die PET/CT hat sich neben der Kardiologie vor allem in der Onkologie durchgesetzt. Sie wird für die Diagnostik, das Staging und die Therapiekontrolle diverser Tumorentitäten eingesetzt (Biersack, 2009). Dass sie viele Vorteile, auch für die Diagnostik des kolorektalen Karzinoms, gegenüber den Einzelmodalitäten  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET und CT aufweist, belegen zahlreiche Studien (Czernin et al., 2007 und Soyka et al., 2008). So erweitert sich das Einsatzspektrum der PET/CT gegenüber der PET und der CT deutlich. Es können PET/CT-gesteuerte Feinnadelpunktionen vitaler Tumorareale und Thermoablationen von Metastasen durchgeführt werden (Bockisch et al., 2004b und Townsend et al., 2004). Die präzise Überlagerung der PET- und CT-Daten ermöglicht den Einsatz der PET/CT darüber hinaus bei der Diagnostik von unklarem Fieber, chronischen Osteomyelitiden und der Infektion einer Gelenkendoprothese (Basu et al., 2009 und Biersack, 2009).

Das kombinierte PET/CT-Modul geht mit einer Reihe von Vorteilen im Vergleich zur alleinigen PET- und CT-Untersuchung bzw. ihrer retrospektiven Bildfusion einher. Die technischen Bauteile der PET und der CT sind für eine synchrone Nutzung ausgelegt. Durch fast gleichzeitige Datenakquisition beider Techniken werden Artefakte durch willkürliche und unwillkürliche Bewegungen, besonders im Bereich der Wirbelsäule und des Darms minimiert und so die Bildqualität positiv beeinflusst. (Bockisch et al., 2004b und von Schulthess et al., 2006). Erhöhte Sensitivitäts- und Spezifitätswerte für die PET/CT gegenüber den Einzelmodalitäten resultieren daraus (Townsend, 2004). Die für bisher jede PET-Untersuchung obligatorische Transmissionsmessung mittels teurer  $^{137}\text{Cs}$ - oder  $^{68}\text{Ge}$ -Stabquelle wird entbehrlich, da die Transmissionsdaten der CT zur Schwächungskorrektur der PET-Bilder genutzt werden können. Daraus resultiert ein Zeitersparnis für die PET und qualitativ hochwertige Schwächungskorrekturdaten (Townsend et al., 2003 und Tsukamoto et al., 2006). Logistische Verbesserungen ergeben sich für den Patienten und den Untersucher, da beide Untersuchungen in einem Ablauf durchgeführt und nur ein gemeinsamer Befund verfasst werden muss (Beyer et al., 2004 und Biersack, 2009).

### **1.2.3.1 PET/CT-Untersuchungsablauf und Akquisitionsprotokolle**

In einem Zeitfenster von 45-90 Minuten nach Injektion der errechneten  $^{18}\text{F}$ -FDG-Dosis und nach Aufnahme des oralen Kontrastmittels wird der Patient auf die Liege des PET/CT-Scanners gelagert, für onkologische Fragestellungen werden dazu die Arme überwiegend über dem Kopf positioniert (Townsend, 2008). Mit der CT wird zunächst ein Planungstopogramm in Form einer Ganzkörperaufnahme akquiriert, um die genaue Position des Patienten in der Gantry zu ermitteln und den erforderlichen Untersuchungsbereich festzulegen (Beyer et al., 2004). In der vorderen Gantry erfolgt nun in ca. 3 Minuten von kranial nach kaudal die Durchführung der CT, je nach präferiertem Schema mit oder ohne intravenöser Kontrastmittelverstärkung (Biersack, 2009). Die PET-Emissionsmessung wird abschließend in der hinteren Gantry von kaudal nach kranial umgesetzt (Krause et al., 2007). Die Gesamtdauer der PET beläuft sich auf ca. 20-45 Minuten, da die Emissionsdauer pro Bettposition in Abhängigkeit von Patientengröße und -gewicht, applizierter Aktivität und Sensitivität der PET 2-10 Minuten beträgt (Delbeke et al., 2006).

In der Literatur finden sich mehrere Modifikationen dieses Untersuchungsschemas. Zum einen kann die CT ohne Kontrastmittel in low-dose-Technik durchgeführt werden, wodurch kontrastmittelbedingte Fehlkorrekturen der folgenden PET ausgeschlossen werden (Bockisch et

al., 2004b). Dies geht zwar mit einer geringeren Strahlenbelastung des Patienten, aber auch mit einer verminderten Qualität der CT-Aufnahmen einher (Brix et al., 2005a).

Ein weiteres Schema fährt die CT mit Kontrastmittel in full-dose-Technik (KM-CT) und steigert damit die Bildqualität der CT. Da die Daten der KM-CT ebenfalls zur Schwächungskorrektur der PET eingesetzt werden, können dadurch vermehrt Artefakte im PET-Bild resultieren (Blodgett et al., 2006).

Einen aufwendigeren Untersuchungsablauf gibt folgendes Protokoll wieder, in dem sich einer low-dose-CT, die ausschließlich zur Schwächungskorrektur dient, die PET-Untersuchung anschließt. Ein diagnostisches full-dose-CT mit Kontrastmittelapplikation schließt die Sequenz ab (von Schulthess et al., 2006). Vorteilhaft wirken sich hier die hochwertigen CT- und PET-Daten ohne Qualitätseinbußen durch fehlendes Kontrastmittel bzw. Kontrastmittelartefakte aus. Demgegenüber steht ein höherer Zeitaufwand und eine höhere Strahlenbelastung für den Patienten (Blodgett et al., 2006 und Brix et al., 2005b).

#### **1.2.3.2 Fehleranalyse und –Vermeidung in der PET/CT**

Werden die CT-Daten der PET/CT zur Schwächungskorrektur der PET eingesetzt, müssen mögliche Fehlerquellen im Zuge der Patientenlagerung und der Datenverarbeitung analysiert werden, um Einschränkungen der diagnostischen Aussagekraft zu minimieren (McDermott et al., 2009).

Strahlenaufhärungsartefakte der CT im Bereich des Torsos können aus der Lagerung der Arme an den Körper resultieren. Dies führt über die Schwächungskorrektur zu falsch-positiven <sup>18</sup>F-FDG-Anreicherungen (Mohnike et al., 2006). Die Lagerung der Arme über den Kopf für die Zeit einer PET/CT-Ganzkörperuntersuchung wird von den meisten Patienten toleriert. Allgemein sollte eine für den Patienten entspannte Lagerung erzielt werden (Subhas et al., 2005). Bei unbequemer Lage begründen Muskelanspannungen und Bewegungen nicht korrelierende PET- und CT-Aufnahmen und führen zu einer Qualitätsminderung der Untersuchung (Beyer et al., 2005 und Kinahan et al., 2003).

Über den Mechanismus der Strahlenaufhärungsartefakte im CT-Bild nehmen oral wie intravenös applizierte Kontrastmittel Einfluss auf die Qualität der PET-Bilder (Beyer et al., 2004 und Rosenbaum et al., 2006). Eine lokale Kumulation dieser Substanzen erhöht die Dichte des zu untersuchenden Gewebes und führt durch falsch hohe CT-Schwächungskorrekturwerte zu

artifiziellen  $^{18}\text{F}$ -FDG-Mehranreicherungen im PET-Bild (von Mallek et al., 2006). Zur Vermeidung dieser Artefakte können sowohl adäquate Kontrastmittelapplikationsprotokolle als auch modifizierte PET/CT-Protokolle beitragen. Eine vor dem diagnostischen KM-CT akquiriertes Nativ-CT liefert zuverlässige Schwächungsdaten für die PET ohne den potenziellen Einfluss von Kontrastmittelartefakten (Antoch et al., 2002 und Cohade et al., 2003). Ebenfalls über Strahlenaufhärungsartefakte nehmen metallhaltige Endoprothesen Einfluss auf die CT-basierte Schwächungskorrektur (Subhas et al., 2005). Zur Detektion dieser Artefakte sollten die iterativen Bildrekonstruktionen sowohl mit und ohne CT-basierte Schwächungskorrektur durchgeführt werden (Krause et al., 2007).

Die durch die Atmung bedingte variable Lage des Zwerchfells und der angrenzenden thorakalen und abdominalen Organe im Körper kann ebenfalls zu Artefakten führen und sollte in den PET/CT-Protokollen Berücksichtigung finden (Berry und Cook, 2006 und Rosenbaum et al., 2006). Während die Zeit eines Atemstillstandes für die Akquisition eines CT-Datensatzes, speziell bei Verwendung von Mehrzeilen-Spiral-CTs in der PET/CT-Installation, ausreicht, benötigt die PET-Emissionsmessung im Bereich des Zwerchfells deutlich mehr Zeit (Beyer et al., 2003). Um atmungsinduzierte Artefakte zu minimieren, liegen in der Literatur mehrere Protokolle vor, deren Ziel es ist, der Atemmittellage während der PET-Akquirierung so nah wie möglich zu kommen, um eine optimale Koregistrierung zu erreichen. Es werden Protokolle in flacher, freier Atmung erwähnt, andere sehen CT-Aufnahmen im Atemstillstand nach Expiration vor (Goerres et al., 2003 und von Schulthess et al., 2006). Ebenfalls finden sich Vorschläge, allein für die Zeit der CT-Aufnahmen von der oberen Thoraxapertur bis zum Kaudalrand der Leber einen Atemstillstand in Expiration zu verwenden (Beyer et al., 2003). Die für eine hochwertige Koregistrierung notwendige Atemmittellage vermindert jedoch die Sensitivität der CT, da die Lungen nicht maximal gedehnt sind und so womöglich kleine, basal gelegene Metastasen einer Detektion entgehen (Allen-Auerbach et al., 2006). Ein weiteres Protokoll sieht deshalb die Durchführung der CT in maximaler Inspiration vor. Das nachfolgende PET soll durch mehrmalige tiefe Inspiration mit konsekutivem Atemstillstand zur erfolgreichen Koregistrierung entsprechend durchgeführt werden (Nehmeh et al., 2007).

### **1.2.3.3 Einsatz der PET/CT in der Diagnostik des kolorektalen Karzinoms**

Der Einsatz der PET/CT in der Diagnostik des kolorektalen Karzinoms ist unter unterschiedlichen Gesichtspunkten und Fragestellungen indiziert. Neben dem Staging und

Restaging findet die PET/CT in der Frage der Resektabilität von Leber- und Lungenmetastasen und zur Kontrolle des Therapieerfolges einer Strahlen- oder Chemotherapie Verwendung. Durch die präzise Bildüberlagerung kann die PET/CT auch zur Planung einer Strahlentherapie verwendet werden (Krause et al., 2007).

Die PET/CT kann bei an einem kolorektalen Karzinom erkrankten Patienten im Restaging zusätzliche Informationen liefern und zur Modifikationen des Behandlungsschemas beitragen. Besonders für Patienten mit einer fraglich singulären Leber- und Lungenmetastasierung kann mit der PET/CT eine weitere Lymphknoten- oder Organmetastasierung nachgewiesen werden. So können dem Patienten unnötige operative Eingriffe ohne Aussicht auf Heilung erspart werden (Fletcher et al., 2008 und Soyka et al., 2008). Das Ansprechen des Tumorgewebes auf eine Chemotherapie bei metastasiertem Tumorleiden kann ebenfalls durch die PET/CT und die errechneten SUV-Werte des malignen Gewebes quantifiziert werden. Bei nachgewiesenem Nichtansprechen kann frühzeitig eine Umstellung der Chemotherapie erfolgen, wodurch die Überlebenszeit der Patienten verbessern wird (de Geus-Oei et al., 2008).

Im Gegensatz zum Kolonkarzinom ist für die Karzinome des Rektums die präoperative Bestimmung der exakten lokalen Ausdehnung und der Nachweis eines malignen Lymphknotenbefalls therapieentscheidend (Schmiegel et al., 2008). Die PET/CT kann in dieser Fragestellung Zusatzinformationen liefern und so die Therapie der betroffenen Patienten positiv beeinflussen (Gearhart et al., 2006). Ist bei einem fortgeschrittenem Rektumkarzinom ein neoadjuvantes Therapiekonzept angezeigt, kann das für die Radiotherapie festzulegendes Bestrahlungsfeld mit Hilfe einer PET/CT-Untersuchung ermittelt werden (Hermann et al., 2008). Der Erfolg einer neoadjuvanten Therapie beim Rektumkarzinom kann mittels der aus einem PET/CT-Scan errechneten SUV-Werte überprüft werden (Capirci et al., 2007). Darüber hinaus helfen die Daten der PET/CT in der Nachsorge der Rektumkarzinompatienten bei der Frage der verlässlichen Differenzierung zwischen präsakralem Narbengewebe und einem lokalen Tumorrezidiv (Even-Sapir et al., 2004 und Fletcher et al., 2008).

### **1.3 Fragestellung der Arbeit**

Das kolorektale Karzinom hat trotz verbesserter medizinischer Versorgung und wissenschaftlicher Fortschritte bei Prävention und Therapie weiterhin weltweit einen hohen Anteil an der Morbidität und Mortalität der Bevölkerung.

Auf dem Gebiet der onkologischen Bildgebung fand in den letzten Jahren mit der Entwicklung der PET/CT eine Innovation statt, die es nötig macht, die Rolle dieser metabolisch-morphologischen Bildgebung im Rahmen der Diagnostik und Therapie des kolorektalen Karzinoms neu zu validieren.

Dazu wurden die PET/CT-Datensätze von an kolorektalen Karzinomen erkrankten Patienten auf ihre diagnostische Qualität untersucht. Entsprechend der von der Tumorlast betroffenen Gewebe wurden Subgruppenanalysen für die Qualität der PET/CT durchgeführt. Darauf aufbauend wurde der Nutzen der PET/CT in der Frage nach einer in kurativer Intention resektabler solitärer Leber- oder Lungenmetastasierung ermittelt. Weiterhin erfolgte die Evaluation der Qualität der PET/CT bei der Detektion von lokalen Rezidiven rektaler Karzinome. Die Theorien Stelzners bezüglich der Wachstumscharakteristika dieser Rezidive wurden anhand der zugehörigen PET/CT-Datensätze beurteilt und kritisch hinterfragt.

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

In die retrospektive Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die sich in der Zeit von November 2002 bis Mai 2008 in der Nuklearmedizinischen Klinik der Universität Bonn einer PET/CT-Untersuchung unterzogen. Zusätzlich musste die Indikation für die PET/CT in Zusammenhang mit einer aus der Anamnese bekannten tumorösen Erkrankung des Kolons oder des Rektums stehen. Einige Patienten erhielten im diesem Zeitraum mehrere PET/CT-Untersuchungen zu dieser Fragestellung, die jeweils als einzelner Fall und Datensatz in die Auswertung aufgenommen wurden. Die betreuenden Hausärzte und Onkologen wurden nach schriftlicher Einwilligung der Patienten kontaktiert und zur Erstellung eines Follow-Up um die Übersendung von Operationsberichten, CT-, MRT-Befunden und Arztbriefen gebeten, so dass die Validierung der PET/CT-Befunde entweder durch entsprechende histopathologische Aufarbeitung von bei nachfolgenden Operationen und Punktionen entnommenen Geweben oder durch eine klinisch-radiologische Nachbeobachtung der Patienten von mindestens 6 Monaten nach der PET/CT-Untersuchung erfolgte. Um das Kriterium eines richtig-positiven PET/CT-Befundes zu erfüllen, musste im fraglichen, von der PET/CT als maligne beurteilten Areal entweder bei einer pathologischen Gewebsuntersuchung vitales Tumorgewebe in einem dem PET/CT-Befund entsprechendem Ausmaß nachzuweisen sein oder die Läsion musste im angegebenen Zeitraum mittels PET/CT-, CT- oder MRT-Bildgebung eine deutliche Volumenänderung aufweisen, welche durch eine erfolgreiche Radio- oder Chemotherapie einerseits oder ein schnelles Tumorwachstum andererseits, erklärlich sein musste. Als falsch positiv wurde die Auswertung der PET/CT beurteilt, wenn die histopathologische Aufarbeitung des von der PET/CT als maligne eingeschätzten Befundes lediglich avitale bzw. durch eine adjuvante Radio- oder Chemotherapie stark regressiv veränderte Tumoranteile oder eine benigne Gewebsvermehrung, z.B. eine Entzündung oder hypertrophes Narbengewebe, ergab oder durch ein Schnittbildverfahren keine eindeutige Größenänderung der fraglichen Läsion innerhalb von 6 Monaten nachgewiesen werden konnte. Ein falsch negativer PET/CT-Befund lag definitionsgemäß vor, wenn durch geeignete radiologische Verlaufskontrollen und histopathologischen Nachweis in engem zeitlichen Zusammenhang zur initial als blande beurteilten PET/CT-Indexuntersuchung eine maligne Läsion nachgewiesen wurde, die nach klinisch-radiologischer Einschätzung eines Facharztes für Nuklearmedizin bereits in der PET/CT-

Indexuntersuchung apparent hätte sein müssen. Ein richtig-negativer PET/CT-Befund lag vor, wenn durch adäquate radiologische Verlaufskontrollen mit fehlender Größenänderung des fraglichen Gewebes oder durch eine histopathologische Untersuchung eines Resektats, z.B. in Form einer durch eine Chemotherapie avitalen Lebermetastase oder in Form regenerativen Narbengewebes im Zuge einer Rektumreanastomosierung, die Benignität des untersuchten Befundes bestätigt werden konnte.

Die Auswertung der PET/CT-Datensätze wurde als eine nach Gewebearten differenzierte, läsionsbasierte Auswertung umgesetzt. Jede von der PET/CT detektierte potenzielle Tumormanifestation wurde dem Follow-Up unterzogen und einzeln bewertet. Für die Bewertung des Einflusses der PET/CT auf die weitere Therapie des Patienten wurde jeweils eine PET/CT-Untersuchung pro Patient herangezogen.

## **2.2 Patientenkollektive**

### **2.2.1 Die kolorektalen Karzinome und ihre Metastasen**

Zur Evaluation der gewebespezifischen PET/CT-Qualität wurden die in den PET/CT-Befunden genannten tumorverdächtigen Läsionen für jedes Gewebe separat überprüft. Dazu wurden 5 Subgruppen gebildet, die die häufigsten Metastasenlokalisationen des kolorektalen Karzinoms wiedergeben. Jede Läsion wurde einer der 5 Subgruppen zugewiesen. In den Subgruppen 2 (Lymphknotengewebe) und 3 (Lungengewebe) erfolgte eine zusätzliche Auswertung der PET/CT-Qualität nach der Größe der Läsion (<1 cm und >1 cm). Die diagnostische Qualität der PET/CT bei der Detektion von Lokalrezidiven rektaler Karzinome wurde in der Subgruppe 5 evaluiert. Zur Differenzierung des postoperativ entstandenen präsakralen Gewebes in benignes Narbengewebe bzw. malignes Tumorrezidiv wurde für die positiven Befunde dieser Subgruppe die angereicherte Aktivität des  $^{18}\text{F}$ -FDG semiquantitativ mit Hilfe des SUV-Wertes bestimmt.



Subgruppe	In der PET/CT als tumorbefallen detektiertes Gewebe
1	Lebergewebe
2	Lymphknotengewebe (<1 cm und >1 cm)
3	Lungengewebe (<1 cm und > 1cm)
4	weitere Fernmetastasen (Nebennieren-, Milz-, Knochen-, Peritoneal-, Hirn-metastasen) und Primärtumore
5	Lokalrezidiv eines Rektumkarzinoms

**Tab. 2: Mit der PET/CT auf Metastasen eines kolorektalen Karzinoms untersuchte Gewebe**

### **2.2.2 Die Rektum-Karzinome und die Lokalisation des Lokalrezidivs**

In diese Subgruppe wurden aus dem Gesamtkollektiv diejenigen Patienten aufgenommen, deren Krankengeschichte ein Rektumkarzinom mit kurativer Resektion des Tumors zu entnehmen war. Detektierte die durchgeführte PET/CT-Untersuchung ein lokales Tumorrezidiv und konnte dieses durch entsprechendes Follow-Up zweifelsfrei belegt werden, wurde der Operationsbericht der Primäroperation zur Einsicht aus den behandelnden Kliniken angefordert. So war die ungefähre Lage- und Höhenbestimmung des Primärtumors innerhalb des Rektums möglich. Dies diente dazu, die von Stelzner geführten Forschungen zur Lokalisation des Lokalrezidivs beim Rektumkarzinom im kleinen Becken und seine Theorien des Homingareals für die lymphatisch-metastatische Absiedlung dieser Tumoren anhand der vorliegenden PET/CT-Daten zu überprüfen.

### **2.2.3 Einfluss der PET/CT auf den Therapieverlauf beim kolorektalem Karzinom**

In Anlehnung an die Einteilung von Scott et al., 2008 wurde der Einfluss der PET/CT auf den weiteren Therapieplan jedes Patienten auf der Basis des erhobenen Follow-Up bewertet. Entsprechend hatte die PET/CT-Untersuchung „keinen“ Einfluss auf die weitere Therapieplanung, wenn die Erkenntnisse aus der PET/CT-Untersuchung nicht in den weiteren Behandlungsablauf einbezogen wurden. Ein PET/CT-Ergebnis, dass im Vergleich zum bisherigen konventionellem Staging keine Zusatzinformation erbrachte und somit keine Änderung des Therapiekonzeptes initiierte, wurde als ein „geringer“ Einfluss gewertet. Resultierten im Vergleich zum konventionellen Staging aus dem PET/CT-Scan Zusatzinformationen mit Einfluss auf den weiteren Therapieablauf bei weiterhin gleichlautendem Therapieziel, so wurde dies als

„mittlerer“ Einfluss definiert. Erwuchs aus dem PET/CT-Ergebnis eine Änderung des Therapieziels von kurativ zu palliativ intendierter Therapie und umgekehrt, so hatte die PET/CT einen „großen“ Einfluss auf die geplante Therapie des Patienten. Definitionsgemäß musste für eine Zuweisung der PET/CT-Untersuchung in die Gruppe mit „mittlerem“ und „großem“ Einfluss auf den weiteren Therapieplan eine für das Staging relevante Zusatzinformation durch die PET/CT erbracht werden.

Darüber hinaus wurden für jede Gruppe die Anzahl der Patienten, bei denen die PET/CT in der Frage nach kurativ resektablen Leber- bzw. Lungenmetastasen eingesetzt wurde, separat ausgewiesen.

<b>Einfluss</b>	<b>Definition des Einflusses der PET/CT auf eine bestehende Therapie</b>
kein	PET/CT-Ergebnis steht im diametralen Verhältnis zum bisherigen Behandlungskonzept, trotzdem keine Änderung des Therapiekonzeptes
gering	PET/CT-Ergebnis unterstreicht das bisher geführte Therapiekonzept, keine Änderung des Therapiekonzeptes
mittel	PET/CT-Ergebnis unterstreicht das bisher geführte Therapiekonzept, keine Änderung des Therapiekonzeptes, lediglich Änderung der Therapiemodalität (statt neoadjuvanter Chemotherapie sofortige Resektion) oder Dosisanpassungen von Strahlen- oder Chemotherapien
groß	PET/CT-Ergebnis führt zu einer Änderung des Therapiekonzeptes von kurativer auf palliative Intention und umgekehrt

**Tab. 3: Einfluss des PET/CT-Ergebnisses auf die weitere Therapieplanung**

### 2.3 Durchführung der PET/CT-Untersuchung

Alle PET/CT-Untersuchungen wurden in der nuklearmedizinischen Klinik der Universität Bonn mit einem PET/CT-Scanner Biograph 2 (Siemens, München) bestehend aus einem LSO-Vollring-PET und einem Zweizeilen-Spiral-CT mit CT-basierter Schwächungskorrektur durchgeführt. Nach mindestens 6-stündiger Nahrungskarenz erfolgte vor dem Scan eine Blutzuckerkontrolle, wobei eine Glukosekonzentration von <150 mg/dl vorliegen musste. Standardmäßig wurde dem Patienten 15 ml eines oralen röntgenpositiven Kontrastmittels (Peritrac, Köhler Chemie, Bensheim), mit Wasser auf 1000 ml verdünnt, zum Trinken gegeben. Die Injektion des

Radiopharmakons wurde mit 300 mBq  $^{18}\text{F}$ -FDG realisiert. Durchschnittlich 90 Minuten post injectionem wurde die PET vom Vertex bis zur Oberschenkelmitte, bei speziellen Fragestellungen von der Schädeldecke bis zur Fußsohle, in 8 Bettpositionen mit einer transaxialen Schichtdicke von 5 mm durchgeführt. Die CT-Aufnahmen wurden mit einer Schichtdicke von 2,5 mm in inspiratorischer Mittellage und Apnoe akquiriert. In einem Teil der Fälle erfolgte vor der Durchführung des CT-Scans die intravenöse Applikation von 200 ml jodhaltigem Kontrastmittel (Ultravist, BayerSchering, Berlin). Die PET/CT-Daten wurden in frontaler, sagittaler und transversaler Schnittführung rekonstruiert und jeweils von einem Facharzt für Nuklearmedizin und einem Facharzt für Radiologie befundet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patienten

Für die Studie konnten nach den oben genannten Kriterien primär 106 Patienten identifiziert werden. Nach aufgearbeitetem Follow-Up mussten 5 Patienten aus dem Kollektiv ausgeschlossen werden. Für 4 Patienten waren keine ausreichenden Informationen über die weitere Krankheitsgeschichte nach der PET/CT-Untersuchung zu eruieren oder die Patienten verweigerten die Verwendung ihrer Daten für die Studie. Bei einem Patienten konnten die von der PET/CT detektierenden Lebermetastasen nach Punktion einem bis dahin unbekannten Zweittumor, in diesem Falle einem Pankreaskarzinom, zugeordnet werden.

Auf die verbliebenen 101 Patienten entfielen 132 PET/CT-Datensätze, die in die Auswertung aufgenommen wurden, da einige Patienten im angegebenen Zeitraum mehrmals eine PET/CT-Untersuchung erhielten.

Von den 101 Patienten waren 40 (39,6 %) weiblich und 61 (60,4 %) männlich. Das Durchschnittsalter der Patienten im Jahr der PET/CT-Untersuchung betrug 61,5 Jahre mit einer Standardabweichung von  $\pm 9,88$  Jahren und einer Spannweite von 39 bis 87 Jahren.

Die Lokalisation des Primärtumors war in 50 (49,5 %) Fällen dem Kolon und in 51 (50,5 %) Fällen dem Rektum zuzuordnen.

Neben einer standardmäßigen Prämedikation mit oralem Kontrastmittel wurde bei 93 der 132 PET/CT-Datensätze (70,5 %) die CT mit intravenöser Kontrastmittelverstärkung durchgeführt, in 39 Fällen (29,5 %) wurde keine intravenöse Kontrastverstärkung eingesetzt.

### 3.2 Die kolorektalen Karzinome und ihre Metastasen

Insgesamt ergaben sich aus den 132 PET/CT-Datensätzen 215 tumorverdächtige Läsionen, die in die Subgruppen eingeteilt wurden. In 78 Datensätzen lag ein tumorbefallenes Gewebe (59,1 %) vor, in 30 Fällen zwei (22,7 %), in 20 Fällen drei (15,1 %), in 3 Fällen vier (2,3 %) und in einem Fall (0,8 %) traten die Tumormanifestationen in fünf Geweben auf.

### 3.2.1 Ergebnisse der Subgruppe 1: Lebergewebe

In der Subgruppe 1 wurden von der PET/CT 73 Leberläsionen mit einer resultierenden Sensitivität von 93 % und einer Spezifität von 92 % ausgewertet. Details liegen in folgender Tabelle vor.

Bewertung des Befundes	Anzahl der Befunde
richtig-positiv	45
richtig-negativ	23
falsch-positiv	2
falsch-negativ	3
<b>Summe aller Läsionen</b>	<b>73</b>
<b>Sensitivität</b>	<b>93 %</b>
<b>Spezifität</b>	<b>92 %</b>

Tab. 4: Ergebnisse Subgruppe 1: Lebergewebe

In der Gruppe 1 konnten 45 Läsionen als **richtig-positive** Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms nachgewiesen werden.

Als **richtig-negativ** zeigte die PET/CT 23 Veränderungen der Leber. Dies waren:

- nach Chemotherapie oder LITT regressiv verändertes, avitales Metastasengewebe (n=8)
- Parenchymnarben nach Lebermetastasenresektion (n=5)
- Hämangiome (n=4)
- Leberzysten (n=6)

Es ergaben sich 2 **falsch-positive** Läsionen, die richtige Diagnose lautete:

- vaskularisiertes Narbengewebe nach Lebermetastasenresektion (n=1)
- Hämangiom des Lebergewebes (n=1)

Das PET/CT übersah 3 Leberläsionen und führte so zu **falsch-negativen** Befunden:

- Lebermetastase <1 cm (n=1)
- Lebermetastase >1 cm (n=2)

### 3.2.2 Ergebnisse der Subgruppe 2: Lymphknotengewebe

In der Subgruppe 2 wurden von der PET/CT 47 Lymphknotenläsionen mit einer resultierenden Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 85 % ausgewertet. Details zu den nach Größe geordneten Ergebnissen liegen in folgender Tabelle vor.

Bewertung des Befundes	Anzahl der Befunde		
	gesamt	<1 cm Größe	>1 cm Größe
richtig-positiv	40	2	38
richtig-negativ	6	4	2
falsch-positiv	1	1	0
falsch-negativ	0	0	0
<b>Summe aller Läsionen</b>	<b>47</b>	<b>7</b>	<b>40</b>
<b>Sensitivität</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>
<b>Spezifität</b>	<b>85 %</b>	<b>80 %</b>	<b>100 %</b>

Tab. 5: Ergebnisse Subgruppe 2: Lymphknotengewebe

Bei insgesamt 40 Datensätzen stellte die PET/CT die **richtig-positive** Diagnose einer lymphatischen Metastasierung eines kolorektalen Karzinoms.

Als **richtig-negativ** konnten 6 Läsionen bewertet werden, hierbei handelte es sich um:

- unspezifische Lymphknotenvergrößerungen (n=3)
- nach Chemotherapie nekrotische, avitale Lymphknotenmetastasen (n=2)
- Lymphknotenvergrößerungen /-verkalkungen nach Lungen-Tuberkulose (n=1)

Eine Läsion wurde von der PET/CT als vermeintliche Lymphknotenmetastase **falsch-positiv** detektiert, die richtige Diagnose lautete:

- hypertrophes Narbengewebe nach Leberteilresektion (n=1)

In dieser Subgruppe lagen keine **falsch-negativen** Befunde der PET/CT vor.

### 3.2.3 Ergebnisse der Subgruppe 3: Lungengewebe

In der Subgruppe 3 wurden von der PET/CT 32 Lungenläsionen mit einer resultierenden Sensitivität von 96 % und einer Spezifität von 50 % ausgewertet. Details zu den nach Größe geordneten Ergebnissen liegen in folgender Tabelle vor.

Bewertung des Befundes	Anzahl der Befunde		
	gesamt	<1 cm Größe	>1 cm Größe
richtig-positiv	25	8	17
richtig-negativ	3	1	2
falsch-positiv	3	2	1
falsch-negativ	1	0	1
<b>Summe aller Läsionen</b>	<b>32</b>	<b>11</b>	<b>21</b>
<b>Sensitivität</b>	<b>96 %</b>	<b>100 %</b>	<b>94 %</b>
<b>Spezifität</b>	<b>50 %</b>	<b>33 %</b>	<b>66 %</b>

Tab. 6: Ergebnisse Subgruppe 3: Lungengewebe

Die PET/CT konnte in dieser Subgruppe 25 von 32 Befunden als Lungenmetastase eines kolorektalen Karzinoms **richtig-positiv** detektieren.

Bei 3 Datensätzen lagen **richtig-negative** Befunde vor, diese waren:

- Narbengewebe nach thorakoskopischer Metastasenresektion (n=1)
- nach Chemotherapie regressiv veränderte, avitale Lungenmetastasen (n=2)

Insgesamt 3 Datensätze wurden von der PET/CT **falsch-positiv** beurteilt:

- Aktivitätsretention des Radioisotops in den Lungengefäßen (n=1)
- fibrosierende, teilweise abszedierende Entzündung im Lungengewebe (n=1)
- benignes Narbengewebe (n=1)

Ein Befund wurde **falsch-negativ** beurteilt, hier konnte zeitnah nach der durchgeführten PET/CT eine pulmonale Metastasierung sowohl bildgebend als auch histologisch nachgewiesen werden.

### 3.2.4 Ergebnisse der Subgruppe 4: Darmgewebe und weitere Fernmetastasen

In der Subgruppe 4 wurden von der PET/CT 38 Läsionen als Fernmetastasen und primäre kolorektale Karzinome mit einer Sensitivität von 96 % und einer Spezifität von 58 % nachgewiesen. Details liegen in folgender Tabelle vor.

Bewertung des Befundes	Anzahl der Befunde
richtig-positiv	25
richtig-negativ	7
falsch-positiv	5
falsch-negativ	1
<b>Summe aller Läsionen</b>	<b>38</b>
<b>Sensitivität</b>	<b>96 %</b>
<b>Spezifität</b>	<b>58 %</b>

**Tab. 7: Ergebnisse Subgruppe 4: Darmgewebe und weitere Fernmetastasen**

In der Subgruppe 4 waren 25 von 38 Datensätzen **richtig-positiv**, das waren im Einzelnen:

- Nebennierenmetastasen (n=3)
- Knochenmetastasen (n=5)
- Perikardmetastase (n=1)
- Bindegewebsmetastase (n=2)
- Milzmetastasen (n=2)
- Hirnmetastase (n=1)
- Peritonealkarzinose (n=2)
- Rektumprimärkarzinom (n=8)
- Anastomosenrezidiv eines Kolonkarzinoms (n=1)

Die Anzahl **richtig-negativer** Läsionen betrug hier 7, wobei folgende Diagnosen vorlagen:

- benigne Leberzyste (n=1)
- Prostatitis (n=1)
- granulomatöse Entzündung der Bauchwand (n=1)
- Hypopharynxentzündung (n=1)



- benigne Hyperplasie der Nebenniere (n=1)
- Kallus-Bildung nach Rippenserienfraktur (n=1)
- chronische Endzündung der Darmschleimhaut (n=1)

Insgesamt 5 **falsch-positive** Befunde liegen mit folgenden korrekten Diagnosen vor:

- Induration des Fettgewebes (n=2)
- Zustand nach Zementierung eines Halswirbelkörpers (n=1)
- Retention des  $^{18}\text{F}$ -FDG im Milzgewebe (n=1)
- chronisch, ulzerierende Entzündung der Darmwand (n=1)

Als **falsch-negativ** musste ein Datensatz beurteilt werden. Bei dem Patienten musste 2 Wochen nach der PET/CT-Untersuchung ein aufgrund von Tumorinfiltraten aufgetretener Ileus des Zökums reseziert werden.

### 3.3 Die Rektumkarzinomrezidive

#### 3.3.1 Ergebnisse der Subgruppe 5: Rektumkarzinomrezidivgewebe

In der Subgruppe 5 wurden von der PET/CT 25 Läsionen von Rektumkarzinomlokalrezidiven mit einer resultierenden Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 83 % detektiert. Details liegen in folgender Tabelle vor.

Bewertung des Befundes	Anzahl der Befunde
richtig-positiv	19
richtig-negativ	5
falsch-positiv	1
falsch-negativ	0
<b>Summe aller Läsionen</b>	<b>25</b>
<b>Sensitivität</b>	<b>100 %</b>
<b>Spezifität</b>	<b>83 %</b>

Tab. 8: Ergebnisse Gruppe 5: Lokalrezidive von Rektumkarzinomen

Insgesamt wurden von den 25 Datensätzen 19 von der PET/CT **richtig-positiv** als lokale Rezidive eines rektalen Karzinoms detektiert. Dazu wurden die SUV-Werte der Läsionen bestimmt. Der  $SUV_{max}$  hatte eine Spannweite von 3,0 bis 12,8, einen Mittelwert von 8,68 und eine Standardabweichung von  $\pm 2,81$ . Der  $SUV_{mean}$  hatte eine Spannweite von 1,9 bis 9,2, einen Mittelwert von 5,73 und eine Standardabweichung von  $\pm 1,81$ .

5 Läsionen wurden **richtig-negativ** befundet, hier lagen vor:

- nach Radio-Chemotherapie regressiv verändertes, avitales Tumorgewebe (n=2)
- Entzündung der Rektumschleimhaut (n=1)
- präsakrales, benignes Narbengewebe (n=2)

In einem Fall lag ein **falsch-positiver** Befund der PET/CT vor, die richtige Diagnose lautet:

- chronische Entzündung im Anastomosengewebe (n=1).

Auch hier wurden zur Dignitätsbestimmung des Gewebes die SUV-Werte bestimmt, wobei der  $SUV_{max}$  bei 9,9 und der  $SUV_{mean}$  bei 4,9 lag.

In der Gruppe der Lokalrezidive der Rektumkarzinome lagen keine **falsch-negativ** beurteilten Datensätze vor.

### 3.3.2 Das Wachstumsverhalten des rückfälligen Rektumkarzinoms

Insgesamt konnten aus dem Gesamtkollektiv 14 Patienten, davon 4 Frauen (29 %) und 10 Männer (71 %), mit einem Lokalrezidiv eines Rektumkarzinoms, welches von der PET/CT richtig-positiv detektiert wurde, identifiziert werden.

Die initiale Tumorlokalisation des Rektumkarzinoms war bei einem der 14 Patienten (7 %) das obere Drittel des Rektums, im mittleren Drittel waren drei (21 %) Tumore lokalisiert. Insgesamt zehn (72 %) der primären Rektumkarzinome, die in diesem Kollektiv zu einem Lokalrezidiv führten, wurden im unteren Drittel des Rektums detektiert.

<b>Höhenlokalisation</b>	
oberes Drittel	n=1 (7 %)
mittleres Drittel	n=3 (21 %)
unteres Drittel	n=10 (72 %)
$\Sigma$	<b>n= 14 (100 %)</b>

**Tab. 9: Höhenlokalisation der primären Rektumkarzinome**

Nach der UICC-Klassifikation lagen bei der histopathologischen Aufarbeitung der Primärtumore 5 der 14 Tumore (35,7 %) im Stadium I vor, 2 Tumore (14,3 %) entfielen auf das Stadium II. Ein Lymphknotenbefall und damit eine UICC-Stadium III lag bei der Erstdiagnose dieser Rektumkarzinome bei 7 Patienten (50 %) vor.

<b>UICC</b>	<b>TNM-System</b>		<b>Dukes</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	
I	T1	N0	A	1 (7,1 %)	5 (35,7 %)
	T2	N0		4 (28,6 %)	
II	T3	N0	B	2 (14,3 %)	2 (14,3 %)
	T4	N0		0 (0,0 %)	
III	jedes T	N1-3	C	7 (50,0 %)	7 (50,0 %)
$\Sigma$				<b>14 (100,00 %)</b>	<b>14 (100,00 %)</b>

**Tab. 10: primäres Tumorstadium der Rektumkarzinomrezidive**

Neben der Tiefeninfiltration des Primärtumors wurde auch der Differenzierungsgrad bestimmt. Es lag kein Tumor mit einem G1- und G4-Grading, 11 Tumore (78,6 %) mit einem G2-Grading und 3 Neoplasien (21,4 %) mit einem G3-Grading vor.

Die Analyse der Lokalisation des Primärkarzinoms in der Anatomie des Rektums im kleinen Becken zeigt, dass 1 Karzinom (7,1 %) in der ventralen Wand, 4 Tumore (28,6 %) in der dorsalen Wand und 3 Neoplasien (21,4 %) in der lateralen Wand des Rektums gewachsen waren. Bei 6 Patienten (42,9 %) konnte die exakte Tumorlokalisation im Rektum trotz Auswertung des Operations- und des histopathologischen Berichts nicht geklärt werden.

<b>Lokalisation</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>
ventral	1 (7,1 %)
dorsalen	4 (28,6 %)
lateral	3 (21,4 %)
unbekannt	6 (42,9 %)
$\Sigma$	<b>14 (100,00 %)</b>

**Tab. 11: Lage des Primarius in der Anatomie des Rektums**

Durchschnittlich trat das Lokalrezidiv bei den Patienten nach 33,78 Monaten mit einer Spannweite von 7 bis 69 Monaten und mit einer Standardabweichung von  $\pm 19,82$  Monaten auf. Da der ausgewertete PET/CT-Datensatz bei 4 (28,6 %) von 14 Patienten nicht das erste, sondern mindestens das Re-Rezidiv zeigte, wurde aus der Krankengeschichte dieser Patienten das Datum des ersten Lokalrezidivs zur Berechnung herangezogen.

<b>Entstehungszeitpunkt</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>
bis 2 Jahre	6 (42,9 %)
bis 3 Jahre	3 (21,4 %)
bis 6 Jahre	3 (21,4 %)
bis 7 Jahre	2 (14,3 %)
$\Sigma$	<b>14 (100,00 %)</b>

**Tab. 12: Entstehungszeitpunkt der Lokalrezidive nach kurativ intendierter Operation**

Bei 5 (35 %) der 14 Patienten wurde das erste Rezidiv des Rektumkarzinoms in einem Stadium detektiert, das einen kurativ intendierten Zweiteingriff zuließ. Bei 4 der 5 Patienten wurde hierbei eine kontinenzerhaltende Rektumresektion in eine Rektumextirpation mit Anus-*praeter*-Anlage umgewandelt, bei einem Patienten erfolgte eine kontinenzerhaltende Nachresektion des tumorbefallenen Gewebes. Retrospektiv ist jedoch festzustellen, dass bei allen 5 Patienten ein erneutes Tumorwachstum im kleinen Becken auftrat und bei keinem Patienten ein dauerhafter Heilungserfolg erzielt werden konnte.

Die mediane Überlebenszeit nach dem ersten Lokalrezidiv des Rektumkarzinoms betrug in diesem Patientenkollektiv 40 Monate mit einer Standardabweichung von  $\pm 27,67$  Monaten und einer Spannweite von 13 bis 114 Monaten. Daraus ergibt sich in diesem Kollektiv eine 5-Jahre-Überlebensrate beim lokal rezidivierenden Rektumkarzinom, unabhängig vom Nachweis weiterer Fernmetastasen, von 21,4 %.

Die Wachstumscharakteristika der lokalen Rezidive, wie sie in den Bilddaten der PET/CT imponieren, lassen sich wie folgt zusammenfassen. Das Lokalrezidiv trat bei 13 (92,9 %) von 14 Patienten als solitäre, gewebedichte, solide Raumforderung im Bereich des kleinen Beckens auf. Lediglich in einem Fall (7,1 %) bestand das Lokalrezidiv aus zwei soliden, nicht miteinander verbundenen, auf der Sagittalachse angeordneten Tumoranteilen.

<b>Anteile</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>
n=1	13 (92,9 %)
n=2	1 (7,1 %)
$\Sigma$	<b>14 (100,0 %)</b>

**Tab. 13: Anzahl der soliden Anteile der Rektumkarzinomrezidive im kleinen Becken**

Eine eindeutig primär paramediane Lage des Lokalrezidivs ließ sich mittels der PET/CT-Daten in 10 (71,4 %) von 14 Fällen feststellen. In 4 (28,6 %) PET/CT-Scans kam das Rezidiv in medianer Lage zur Darstellung.

<b>Lage</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>
median	4 (28,6 %)
paramedian	10 (71,4 %)
$\Sigma$	<b>14 (100,0 %)</b>

**Tab. 14: Lage des Rektumkarzinomrezidivs im kleinen Becken**

Das Lokalrezidiv infiltrierte nach einer Rektumextirpation in einem Teil der Fälle (6 von 14 Fällen, 42,9 %) die angrenzenden ventralen Strukturen der Vagina und des Uterus bzw. der Samenblasen, der Prostata und der Blase. Nach dorsal konnte ebenso häufig (6 von 14 Fällen, 42,9 %) eine Arrosion des Os sacrum im PET/CT-Bild nachgewiesen werden. In die laterale Wand des kleinen Beckens brach das Rezidiv nur in einem Fall (7,1 %) ein. Ein weiteres kleines

Lokalrezidiv (bei Zustand nach endoskopischer Resektion des Primarius) konnte mit Hilfe der PET/CT rechts lateral des Rektums lokalisiert werden (7,1 %).

<b>infiltrierte Strukturen</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>
ventral des Rektums	6 (42,9 %)
dorsal des Rektums	6 (42,9 %)
lateral des Rektums	1+1 (7,1 % + 7,1 %)
$\Sigma$	<b>14 (100,0 %)</b>

**Tab. 15: Infiltration des Rezidivs in die Strukturen des kleinen Beckens**

Neben dem Lokalrezidiv konnte bei 9 (64 %) der 14 Patienten eine weitere metastatische Absiedlung des Rektumkarzinoms in den PET/CT-Bilddaten nachgewiesen werden. Eine lymphogene Metastasierung trat bei 7 der 9 Patienten auf. Dies wurde bei 4 Patienten in Form einer viszeral-lymphogenen Metastasierung entlang der Hauptmetastasenstraße beobachtet, eine somatisch-lymphogene Metastasierung in die inguinalen oder iliakalen Lymphknoten detektierte die PET/CT bei 2 Patienten. Bei einem Patienten trat im Bereich der Anus-praeter-Ausleitung eine Lymphknotenmetastase im Bindegewebe der Bauchwand auf.

### **3.4 Einfluss der PET/CT auf den Therapieverlauf beim kolorektalem Karzinom**

In Anlehnung an die Einteilung von Scott et al., 2008 ergaben sich für den Einfluss des PET/CT-Befundes auf die geplante Therapie der 101 in die Studie aufgenommenen Patienten, dass bei 55 Patienten die geplante Therapie durch den PET/CT-Befund bestätigt wurde. Der Einfluss des PET/CT-Ergebnisses auf die weitere Therapie wurde bei fehlenden Zusatzinformationen durch die PET/CT als „gering“ eingeschätzt. Zusätzliche Informationen mit „mittlerem“ Einfluss auf die Therapie ergaben sich bei insgesamt 13 Patienten. Bei 29 Patienten hatten die Zusatzinformationen, die aus der PET/CT-Untersuchung resultieren, so „großen“ Wert, dass eine Änderung des Therapieziels, von palliativ zu kurativ oder umgekehrt, formuliert wurde. Lediglich bei 4 Patienten muss nach Auswertung des Follow-Up festgestellt werden, dass die Ergebnisse des PET/CT-Scans „keinen“ Einfluss auf die weitere Therapie der Patienten hatten.

Bei 32 der 101 Patienten wurde die PET/CT zur Evaluierung einer kurativen Resektion von Leber- oder Lungenmetastasen des kolorektalen Karzinoms eingesetzt. In dieser Gruppe hatte der PET/CT-Scan für 2 Patienten „keinen“ Einfluss, für 19 Patienten einen „geringen“ Einfluss. Durch erhobene Zusatzinformationen hatte die PET/CT für 5 Patienten einen „mittleren“ und für 6 Patienten einen „großen“ Einfluss auf die weitere Therapie der pulmonalen oder hepatischen Metastasierung.

<b>Einfluss</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>davon Anzahl der Patienten mit fraglich solitärer Leber- oder Lungenmetastasierung</b>
kein	4 (4 %)	2 (6,3 %)
gering	55 (54 %)	19 (59,3 %)
mittel	13 (13 %)	5 (15,6 %)
groß	29 (29 %)	6 (18,8 %)
$\Sigma$	<b>101 (100 %)</b>	<b>32 (100 %)</b>

**Tab. 16: Einfluss des PET/CT-Befundes auf die weitere Therapie**

## 4 Diskussion

### 4.1 Limitationen im Studiendesign

#### 4.1.1 Validierung der PET/CT-Ergebnisse

Ein grundlegendes Problem bei der Evaluation bildgebender Verfahren in der Onkologie ist die nur bedingt mögliche Verifizierung der untersuchten Befunde. Die von der PET/CT als tumorbefallen, also positiv, detektierten Läsionen lassen sich lediglich in begrenztem Umfang mit dem Goldstandard der histopathologischen Aufarbeitung überprüfen. Alle anderen in der Untersuchung als negativ beurteilten Gewebe können allein retrospektiv auf der Basis von Folgeuntersuchungen, sei es mit einer weiteren PET/CT oder anderen bildgebenden Entitäten, in richtig-negativ oder falsch-negativ differenziert werden. Eine histologische Probenentnahme aus allen von der PET/CT negativ beurteilten Geweben ist unmöglich. Die Validierung einer PET/CT-Untersuchung durch Folgeuntersuchungen jedweder Art birgt jedoch die Gefahr, dass in der Zwischenzeit ein positiver Befund im entsprechenden Gewebe, der primär von der PET/CT übersehen wurde, also als falsch-negativ hätte beurteilt werden müssen, durch eine tumorspezifische Therapie vernichtet wurde und so in der abschließenden Betrachtung als richtig-negativ beurteilt wird. Dies wirkt sich positiv auf die errechnete Sensitivität der PET/CT aus. Analog dazu könnte ein Artefakt im gesunden Gewebe von der PET/CT als maligne Läsion interpretiert werden, so dass ein falsch-positiver Befund generiert wird. In der Zeit bis zur Folgeuntersuchung wäre es theoretisch möglich, dass genau an dieser Lokalisation eine maligne Tumoraussaat entsteht, so dass der Befund der initialen PET/CT fälschlicherweise als richtig-positiv gedeutet würde. In diesem Fall wird die Spezifität der PET/CT positiv beeinflusst.

Bei der Interpretation von Studienergebnissen zur PET/CT in der Onkologie ist deshalb stets zu beachten, dass sich die errechneten Spezifität- und Sensitivitätswerte lediglich auf Strukturen beziehen, die von mindestens einer der beteiligten Entitäten - CT oder PET - als suspekt beurteilt werden. Am Beispiel einer Lymphknotenmetastase wird dieser Sachverhalt verdeutlicht: ein Lymphknoten kann bereits histologisch eine Infiltration durch ein kolorektales Karzinom aufweisen, ohne dass dieser in der CT als tumorsuspekt auffällt, da bis dato kein Größenzuwachs des Lymphknotens durch solide Tumoranteile über einen Durchmesser von 1 cm hinaus erfolgt ist (Antoch et al., 2004b). Der Kontrast und die Ortsauflösung der PET kann in solch einem Fall zu gering sein, um die in die verhältnismäßig wenigen, sich im Lymphknoten befindlichen,



Tumorzellen aufgenommene  $^{18}\text{F}$ -FDG-Aktivität zu detektieren, so dass der Lymphknoten zu diesem Zeitpunkt der Krebserkrankung sowohl von der CT als auch von der PET als falsch-negativ beurteilt wird (Veit et al., 2006). Erst wenn eine der beiden Entitäten den Lymphknoten nach den genannten Kriterien als suspekt einschätzt, kann die Beurteilung durch die zweite Technologie dazu ins Verhältnis gesetzt werden und einen gemeinsamen Befund generieren, welcher durch eine Follow-Up validiert werden kann. Dies verdeutlicht, dass die notierten Sensitivitäts- oder Spezifitätswerte in dieser Arbeit allein für die Dignitätsbewertung der detektierten Läsionen gelten.

#### **4.1.2 Verwendung von intravenösem Kontrastmittel in der PET/CT**

In der vorliegenden Studie erfolgte in 93 (70,5 %) der insgesamt 132 PET/CT-Datensätzen die CT-Akquirierung mit intravenöser Kontrastmittelgabe. Die 39 (29,5 %) ohne i.v.-Kontrastmittelgabe durchgeführten PET/CT-Scans konzentrieren sich vor allem auf die Zeit von der Einführung der PET/CT im November 2002 bis zum April des Jahres 2004.

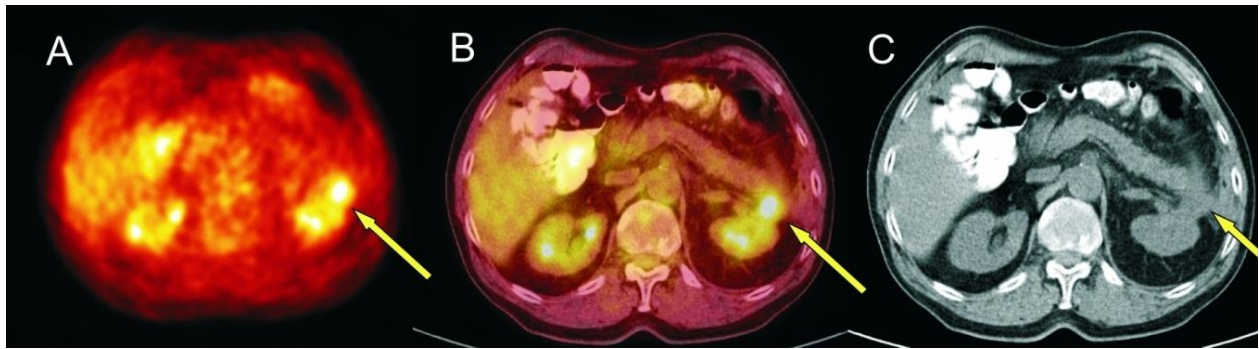
In der Literatur ist die Notwendigkeit einer „full-dose“-KM-CT in der gemeinsamen PET/CT-Installation auf dem Gebiet der Onkologie immer wieder Gegenstand von Diskussionen (Antoch et al., 2004a und Kuehl et al., 2007). Die zusätzlich gewonnenen Informationen und der daraus in Form angepasster Therapieschemata resultierende Benefit für den Patienten werden mit einer deutlich höheren Strahlenexposition und der Gefahr von allergischen Reaktionen und Nierenschädigungen durch das Kontrastmittel erkauft (Kuehl et al., 2005). Für eine Verwendung einer kontrastmittelverstärkten CT in der integrierten PET/CT sprechen die Ergebnisse von Gollub et al., 2007. Sie geben in ihrer Arbeit mit 100 Tumorpatienten zu bedenken, dass in 66 % der mit einer integrierten PET/nativ-CT-Installation nicht detektierten Läsionen eine i.v.-Kontrastierung zur richtigen Diagnose geführt hätte. Auch für die Qualität der Diagnostik kolorektaler Metastasen existieren Daten zu dieser Frage. So konnten bei 72 % (PET/KM-CT) statt bei 50 % (PET/Nativ-CT) der Patienten zusätzliche Informationen über den Metastasierungsgrad im Vergleich zum alleinigen Staging mittels KM-CT gewonnen werden (Soyka et al., 2008).

Gegen die Verwendung einer KM-CT in der PET/CT-Installation sprechen die Forschungsergebnisse zum Staging von 30 Lymphompatienten von Elstrom et al., 2008. Der Einsatz einer diagnostischen KM-CT im Vergleich zur nativ-CT in der kombinierten PET/CT induzierte bei keinem Patienten ein differentes Staging. Ebenfalls keinen signifikanten

Unterschied der Staging-Qualität von 45 Lymphompatienten durch die Verwendung von nativ-CT oder KM-CT in Kombination mit der PET konnte die Studie von la Fougere et al., 2008 zeigen. Sie wies nur gering schlechtere Werte für die nativ-CT (Sens./Spez.: 94 % / 99 %) im Vergleich zur PET/KM-CT (Sens./Spez.: 96 % / 99 %) nach.

In der vorliegenden Arbeit hat sich die nur bei einem Teil der Patienten durchgeführte KM-CT in der PET/CT-Installation nicht negativ auf die PET/CT-Qualität ausgewirkt. Im vorliegenden Kollektiv wurde die Dignität von 17 der 215 nachverfolgten Läsionen (7,9 %) von der PET/CT falsch beurteilt (12 falsch-positiv und 5 falsch-negativ). Nur 2 der 17 PET/CT-Untersuchungen, die falsche Ergebnisse lieferten, wurden ohne kontrastmittelverstärktes CT durchgeführt und zeigen jeweils einen falsch-positiven und einen falsch-negativen Tumorbefund.

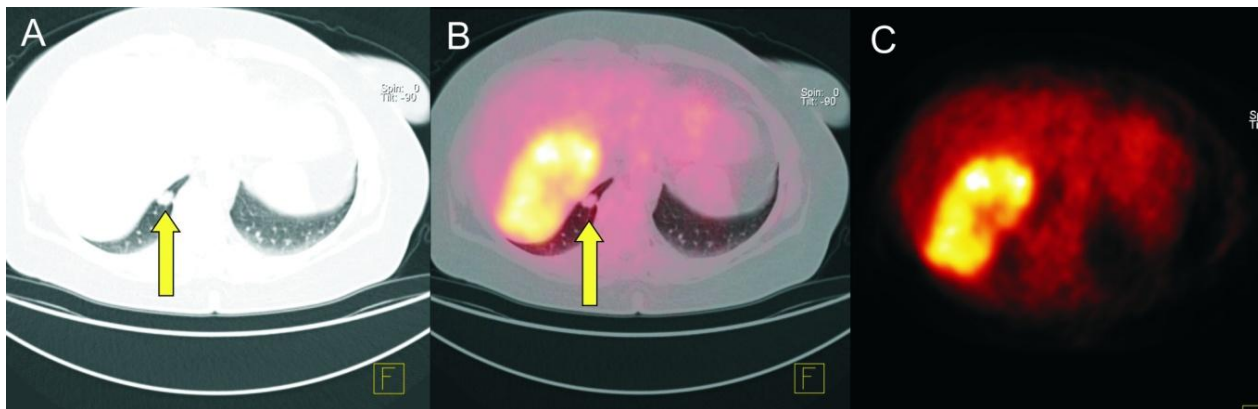
Bei dem falsch-positiven Befund handelte es um eine 2,5x2 cm große Struktur mit kräftiger  $^{18}\text{F}$ -FDG-Anreicherung ( $\text{SUV}_{\text{max}}$  4,2) kranial des linken Nierenoberpols, der von der PET/CT als mögliches Lokalrezidiv eines Kolonkarzinoms eingeschätzt wurde. Bei dem Patienten war ein über die Organgrenzen gewachsener Tumor mit einer multiviszeralen Resektion (Milzextirpation, Pankreasschwanzresektion) therapiert worden. Dieser Befund war bereits in der Nativ-CT der PET/CT auffällig und konnte trotz mehrerer MRT-Untersuchungen erst durch seine Resektion und histologische Aufarbeitung als benigne Fettgewebsinduration beurteilt werden. Eine CT mit i.v.-Kontrastmittelgabe hätte in diesem Fall keine Zusatzinformationen zur Klärung der Dignität beitragen können.



**Abb. 1: 64-jähriger Patient, PET/CT-Bilder eines falsch-positiven Kolonkarzinomlokalrezidivs**

**In der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET (Bild A) zeigt sich im Transversalschnitt eine deutliche Tracerakkumulation pararenal links. In der Nativ-CT (Bild C) stellt sich die Gewebsvermehrung in der veränderten Anatomie des Oberbauches nach Milz- und Pankreasschwanzresektion hyperdens dar. Bild B zeigt den höchst metastasensuspekten PET/CT-Fusionsbefund. Erst eine Resektion und histopathologische Aufarbeitung der Läsion konnte die Diagnose einer benignen Fettgewebsinduration sichern.**

Bei einer weiteren Patientin trat ein falsch-negativer Befund auf. Es wurden im separaten Nativ-CT-Befund der PET/CT bis zu 1,5 cm große, multiple intrapulmonale Raumforderungen nach kurativer Resektion eines Sigmakarzinoms dokumentiert. Allein aufgrund fehlender  $^{18}\text{F}$ -FDG-Anreicherung in der PET wurden diese Läsionen in der Zusammenschau der Entitäten als nicht metastasensuspекt interpretiert. Ob mögliche Zusatzinformationen über die Lungenrundherde aus den Daten einer KM-CT in einer Änderung der gemeinsamen PET/CT-Diagnose resultiert hätten, ist fraglich.



**Abb. 2: 57-jährige Patientin, PET/CT-Bilder einer falsch-negativen Lungenmetastase**

Der Oberbauchtransversalschnitt der Nativ-CT zeigt eine metastasensuspekte Läsion im rechten Lungenunterlappen (Bild A). In der PET kommt diese Läsion nicht mit im Vergleich zum umgebenen Lungengewebe erhöhter  $^{18}\text{F}$ -FDG-Speicherung zur Darstellung (Bild C), so dass der Untersucher die intrapulmonale Gewebsvermehrung im PET/CT-Fusionsbild (Abbildung B) nicht als Metastase des resezierten Sigmakarzinoms deutet.

Da zur obigen Fragestellung in dieser Studie zu wenige Patientendaten vorlagen und darüber hinaus im Studiendesign keine PET/CT mit paralleler Akquirierung von KM-CT- und nativ-CT-Bildern vorgesehen war, können diese Schilderungen lediglich als Fallstudien gesehen werden. Empfehlungen für oder gegen die Verwendung der KM-CT in der integrierten PET/CT bei der Diagnostik des kolorektalen Karzinoms können nicht abgeleitet werden und müssen in weiteren Studien genauer untersucht werden.

## 4.2 Die kolorektalen Karzinome

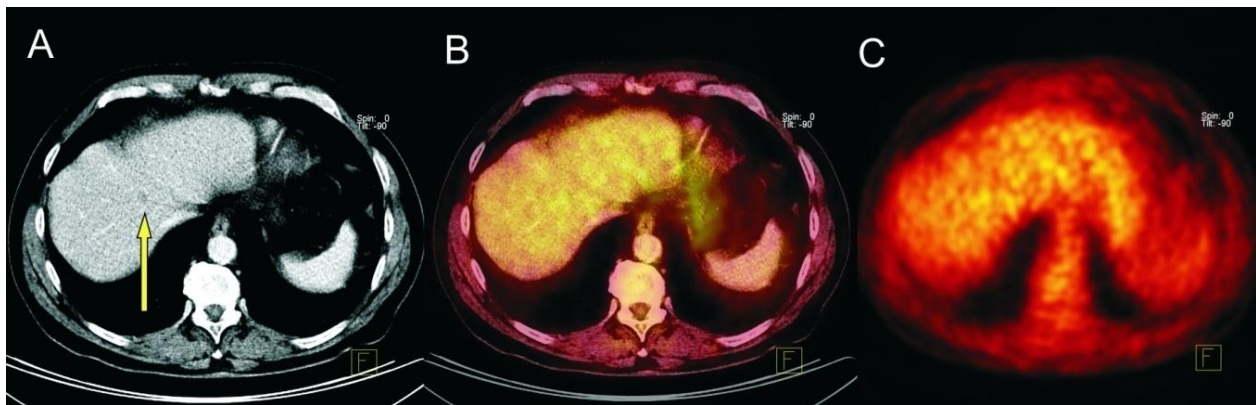
### 4.2.1 Analyse der Subgruppe 1: Lebergewebe

Die synchrone und metachrone hepatische Metastasierung, die bei bis zu 60 % der an einem kolorektalen Karzinom Erkrankten im Verlauf des Tumorleidens auftritt, trägt entscheidend zur Mortalität dieser Patienten bei (Holzel et al., 2009). Eine hochwertige und zuverlässige Bildgebung zur Beantwortung der Frage einer kurativen Resektionschance der Leberfiliae ist für diese Patienten von großer Bedeutung (Khatri et al., 2007). Daher empfiehlt die aktuelle Ausgabe der deutschen Leitlinie zur Therapie des kolorektalen Karzinoms eine PET/CT-Untersuchung bei Patienten mit potenziell resektabler Lebermetastasierung, um zum einen die Größe und Lage der Filiae exakt bestimmen zu können, zum anderen, um eine extrahepatische Lymphknoten- oder Organmetastasierung mit größtmöglicher Sicherheit auszuschließen (Schmiegel et al., 2008).

Diese Empfehlung beruht auf den Erkenntnissen mehrerer prospektiver Studien, die durch den Einsatz der PET/CT in dieser Fragestellung eine Verbesserung der Spezifität von 70 % (CT) auf 90 % (PET/CT) bei gleicher Sensitivität von jeweils 90 % erzielen konnten (Joyce et al., 2006 und Selzner et al., 2004). Diese Empfehlung wird durch die Daten der vorliegenden Arbeit gestützt. Es konnte für die Qualität der PET/CT für die Detektion von Lebermetastasen eine Sensitivität von 94 % und einer Spezifität von 92 % ermittelt werden. Der Einsatz der PET/CT in der Frage einer Resektabilität von Lebermetastasen wird an späterer Stelle ausführlich diskutiert.

Dass die PET/CT Limitationen beim Nachweis sehr kleiner Leberläsionen aufweist, ist in der Literatur bekannt. Wiering et al., 2007 analysierten die Qualität der PET für unterschiedlich große Lebermetastasen und zeigten, dass Metastasen < 1cm nur in 16 % der Fälle detektiert werden können. Dagegen wurden 75 % aller Leberfiliae bis zu einer Größe von 2 cm und 95 % aller hepatischen Metastasen >2 cm von der PET richtig nachgewiesen. Dieses Phänomen hatte auch Einfluss auf die Forschungsergebnisse von Kong et al., 2008 in ihrer Studie mit 65 an einem kolorektalen Karzinom erkrankten Patienten. Gegenüber der MRT (Sensitivität von 99 %) wird eine etwas geringere Sensitivität von 94 % für die PET/CT bei gleichwertiger Spezifität von 100 % dokumentiert. Diese Differenz resultierte aus einer höheren Anzahl von der PET/CT als falsch-negativ detektierten Lebermetastasen, die jedoch, bis auf eine Läsion, alle kleiner als 1 cm waren.

Die oben beschriebene eingeschränkte Sensitivität der PET/CT für sehr kleine Lebermetastasen ist auch im untersuchten Kollektiv der Grund für einen der drei falsch-negativen Befunde. Hierbei handelte es sich um drei Einzelmetastasen, die alle kleiner als 1 cm waren. Diese imponierten zwar in den CT-Bildern, wurden aber aufgrund fehlender <sup>18</sup>F-FDG-Mehranreicherung in der PET als benigne eingeschätzt.

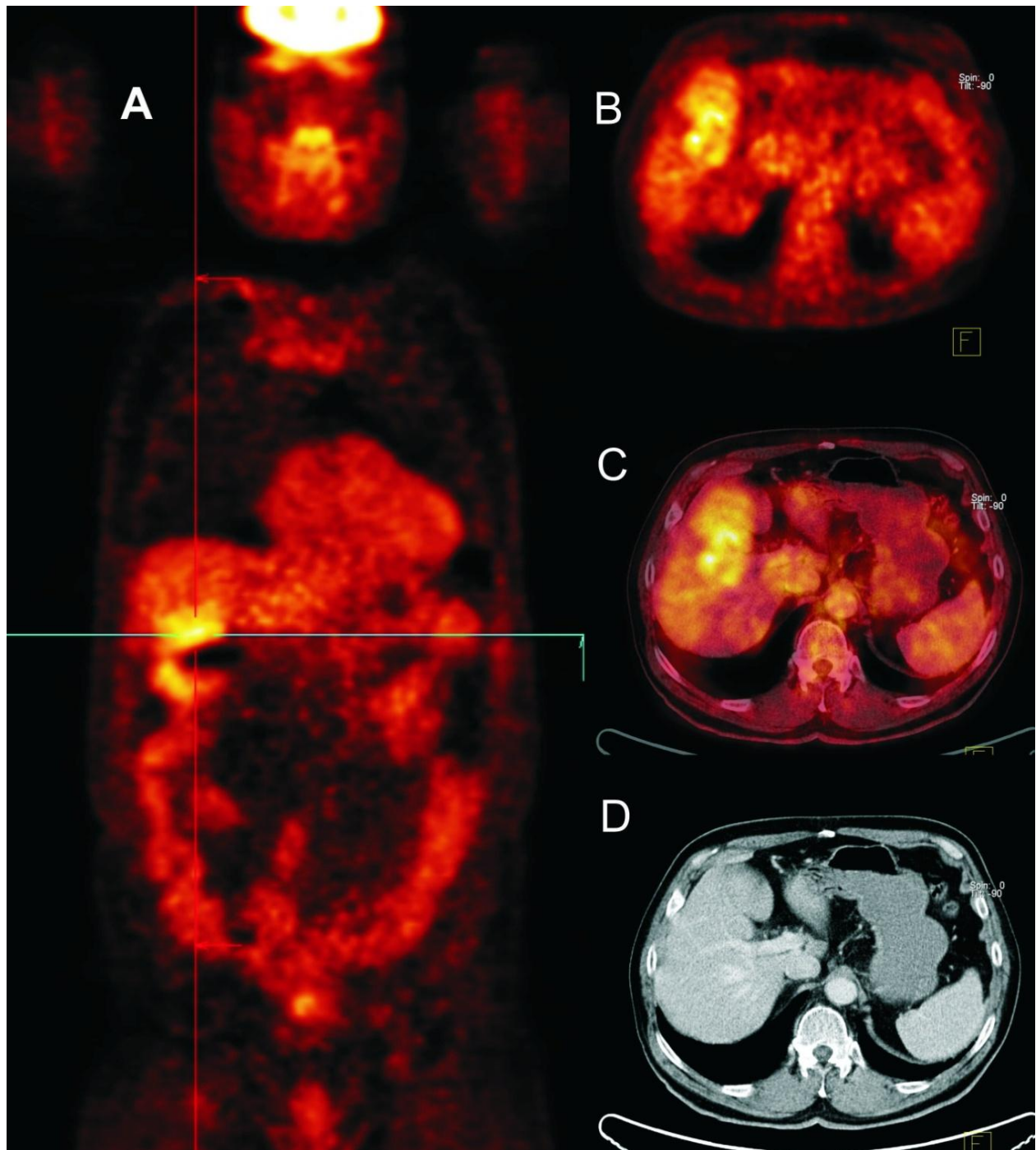


**Abb. 3: 67-jähriger Patient, PET/CT-Bilder einer falsch-negativen Lebermetastase**

**Im Transversalschnitt der CT zeigt sich eine von drei intrahepatischen hypodensen Läsionen (Bild A). Vor dem Hintergrund der homogenen hepatischen  $^{18}\text{F}$ -FDG-Speicherung lässt sich der Befund weder in der PET (Bild C) noch im PET/CT-Fusionsbefund (Bild B) nachweisen. In der Zusammenschau der Entitäten wurde die Hypodensität deshalb als benigne interpretiert.**

Bei einem weiteren Patienten konnte weder die PET noch die CT die vorhandenen Lebermetastasen nachweisen. Die aus der Literatur bekannte Limitation der CT für die Detektion von subkapsulären Leberläsionen zeigte sich beim dritten Patienten. Hier wurde eine  $^{18}\text{F}$ -FDG-Mehranreicherung im Bereich des rechten Leberlappens bei fehlendem Korrelat in der CT als Artefakt durch Darmaktivität eingeschätzt. Diese Mehranreicherung wurde in einer Verlaufs-CT 3 Monate später als eine von 6 Lebermetastasen ausgewiesen, die als größte mit 1,6 cm subkapsulär im Segment VI lokalisiert war und somit wahrscheinlich der von der PET detektierten Läsion in der PET/CT entsprach.



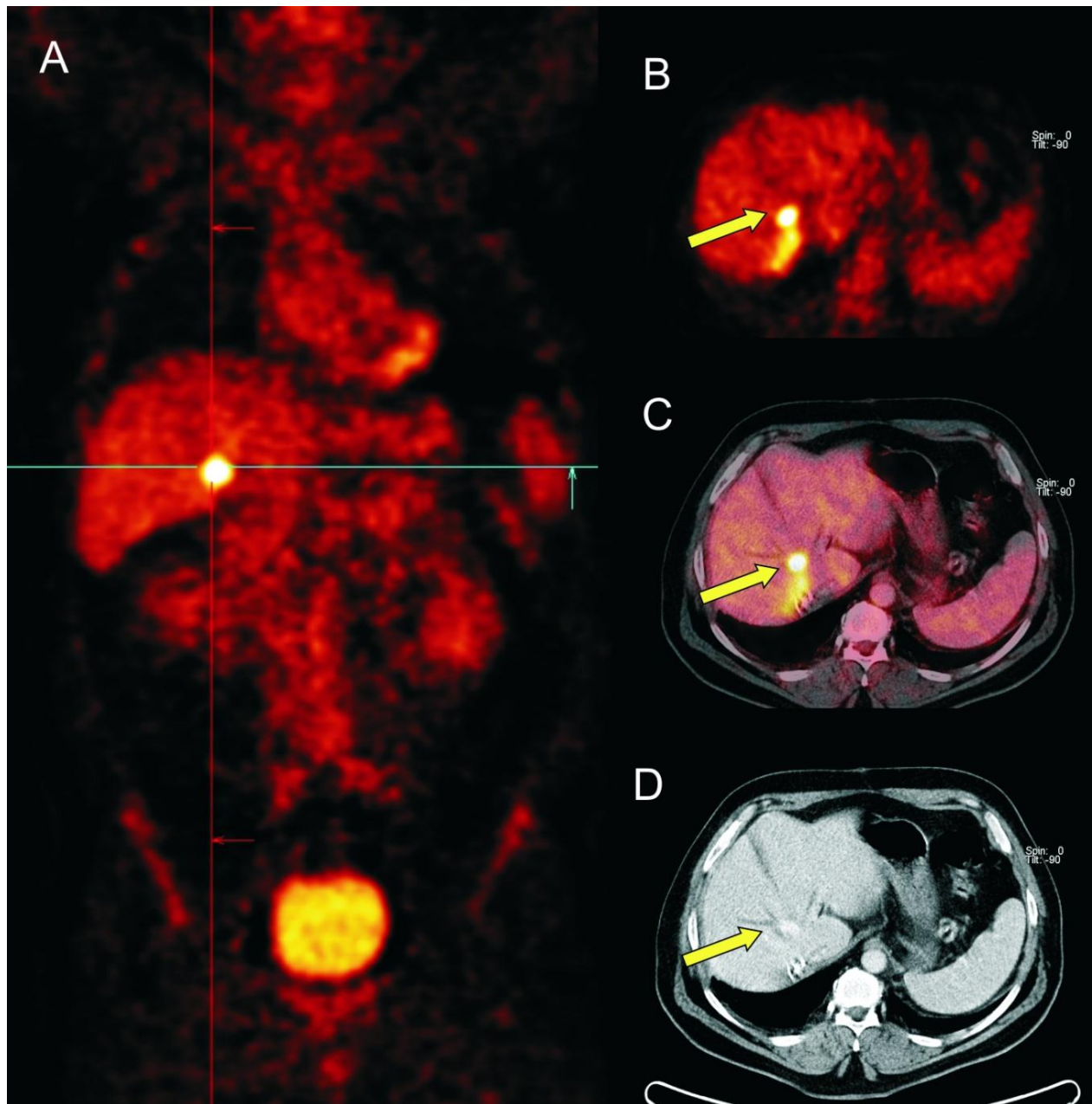


**Abb. 4:** 71-jähriger Patient, PET/CT-Bilder einer falsch-negativen Lebermetastase

Sowohl in Koronar- als auch im Transversalschnitt der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET imponiert eine fleckig-diffuse Tracermehranreicherung in den kaudalen Anteilen der Lebersegmente V und VI (Bild A und B). Da sich zu diesem Befund kein Korrelat in der CT findet (Bild D), wird in der Zusammenschau der Entitäten die Läsion als Artefakt durch Aktivität der rechten Kolonflexur gedeutet (Bild C). Mit einer CT-Verlaufsuntersuchung gelingt 3 Monate später der morphologische Nachweis einer Lebermetastase an dieser Stelle.

Limitierend auf die Spezifität wirkten sich 2 falsch-positive Befunde der PET/CT aus. Bei einem Patienten wurde 24 Monate nach Lebermetastasenresektion das an der Resektionsstelle vorhandene leicht entzündete und reichlich vaskularisierte Narbengewebe von der PET/CT fälschlicherweise als Metastasenrezidiv interpretiert.





**Abb. 5:** 68-jähriger Patient, PET/CT-Bilder eines falsch-positiven Lebermetastasenrezidivs

Eine starke fokale  $^{18}\text{F}$ -FDG-Akkumulation im Bereich des Lebersegments IVb zeigt sich im Koronarschnitt der PET (Bild A). In der Transversalaufnahme der PET (Bild B) ist die Traceranreicherung bis in den Bereich der Metastasektomie zu erkennen. Die rezidivverdächtige Läsion stellt sich in der CT als kontrastmittelanreichernd und hyperdens dar. Am Dorsalrand der Leber sind Klammernähte in situ zu erkennen (Bild D). Die kombinierte PET/CT zeigt die hochwertige Koregistrierung der Entitäten (Bild C).

Eine intrahepatische  $^{18}\text{F}$ -FDG-Mehranreicherung bei einem weiteren Patienten wurde von der PET als malignitätssuspekt eingestuft und bei fehlendem CT-Korrelat zum Ausschluss einer Metastase einer MRT-Abklärung zugeführt, welche die Diagnose eines Hämangioms ergab.

Die Beispiele zeigen, dass, analog zu den Daten von Wiering et al., 2007, die Schwäche der PET/CT in der Diagnostik von kleinen Lebermetastasen festzustellen ist. Auffallend ist zudem, dass die Dignitätseinschätzung der Läsionen im Fusionsbefund meist mit fehlender  $^{18}\text{F}$ -FDG-Mehranreicherung begründet wurde, selbst wenn diese in der CT als malignitätssuspekt eingeschätzt wurden. Dieser Umstand sollte die befundenden Radiologen und Nuklearmediziner in Zukunft zu einer engeren Kooperation anhalten. Denn eine vorschnelle Einschätzung des Befundes als benigne führt zu einer trügerischen Sicherheit beim Patienten und den betreuenden Ärzten und verkleinert die Zeitspanne, in der eine kurative Resektion der Lebermetastasen möglich wäre. Dazu müssen die technischen Limitationen der PET/CT stärker in das Bewusstsein der täglichen Befundungsroutine Eingang finden (Kapoor et al., 2004 und Shamim et al., 2010).

Klare Empfehlungen zur Verminderung falsch-positiver intrahepatischer Befunde sind im Vergleich schwerer zu formulieren. Falsch-positive Befunde der PET/CT, speziell in metastasentypischer Lokalisation wie der Leber, sind seit langem in der Onkologie bekannt (Berry und Cook, 2006). Auch in jüngeren Studien sind falsch-positive Befunde immer wieder anzutreffen (Dirisamer et al., 2009). Gerade bei aus der Anamnese bekannter Metastasektomie im fraglichen Areal, wie im geschilderten Fall, ist eine Differenzierung zwischen Rezidiv und hypertrophem Narbengewebe kaum mit Sicherheit zu treffen. Daraus resultierende unsichere Befunde sollten in Zukunft deutlich als solche kenntlich gemacht werden. Nach den Erkenntnissen von Kong et al., 2008 und Schmidt et al., 2009 ist die MRT ebenfalls eine sehr valide Modalität zur Beurteilung von Leberläsionen und sollte bei unklaren PET/CT-Befunden häufiger zur ergänzenden Beurteilung Verwendung finden. Bei weiterhin unklaren Befunden sollte, falls therapeutisch relevant, eine CT-gesteuerte Punktion durchgeführt werden. Dieses interdisziplinäre Vorgehen wurde nur im letzten der zwei falsch-positiven Fälle optimal und konsequent umgesetzt, so dass aus den technischen Limitationen der PET/CT kein Nachteil für den Patienten erwuchs.

Abschließend ist zu sagen, dass die PET/CT im untersuchten Patientengut für die Detektion und Dignitätsbeurteilung von hepatischen Metastasen kolorektaler Karzinome gut geeignet war

und die erhobene Qualität mit den Daten aus der Literatur vergleichbar ist. Der Einfluss der PET/CT in der Frage der Resektabilität von Lebermetastasen wird weiter unten bewertet.

#### **4.2.2 Analyse der Subgruppe 2: Lymphknotengewebe**

In dieser Subgruppe lag von den insgesamt 47 nachverfolgten Lymphknotenmetastasen nur eine Läsion vor, die von der PET/CT falsch-positiv bewertet wurde. Bei diesem Patienten wurde neben anderen Lymphknotenmetastasen eine vermeintliche Lymphknotenmetastase am kaudalen Milzpol detektiert, die jedoch im Verlauf der Chemotherapie größenkonstant war und später histologisch als reaktive Entzündungszone in der Umgebung einer Fettgewebsnekrose nachgewiesen werden konnte. Diese Läsion wurde von der PET als malignitätssuspekt eingeschätzt und im CT-Befund als Lymphknoten fehlinterpretiert. Beide Entitäten trugen so zur falschen Diagnose bei. Die  $SUV_{\max/\text{mean}}$ -Werte der Läsion betrugen 3,4 bzw. 2,3 und rechtfertigten in Zusammenschau mit der Größe der Läsion von 1 cm eine malignitätssuspekte Einschätzung des Befundes (Shreve et al., 1999 und Torizuka et al., 1998).

Aus dem falsch-positiven Befund der PET/CT ergaben sich in der vorliegenden Studie für die Qualität der PET/CT in der Detektion von Lymphknotenmetastasen kolorektaler Karzinome Sensitivitätswerte von 100 % und Spezifitätswerte von 85,7 %. In dieser Subgruppe erfolgte zusätzlich eine Aufteilung der Läsionen nach ihrer Größe, um die Qualität der PET/CT sowohl bei vergrößerten (>1 cm) als auch bei normal großen (<1 cm) Lymphknotenmetastasen einschätzen zu können. Die Spezifität war für vergrößerte Lymphknoten in der vorliegenden Studie besser (100 %) als für physiologisch große Lymphknoten (80 %). Bei der Interpretation dieser Daten muss beachtet werden, dass die Patienten auf die beiden Subgruppen inhomogen verteilt waren. Lediglich 7 (15 %) der tumorverdächtigen Lymphknoten stellten sich in der CT als physiologisch groß dar. Der falsch-positive Befund fand sich zudem in dieser Gruppe und hatte somit deutlichen Einfluss auf den Spezifitätswert der Subgruppe.

In der Literatur findet sich in der Frage des PET/CT-basierten Lymphknotenstaging von kolorektalen Karzinomen eine Arbeit von Tateishi et al., 2007, die in ihrem Kollektiv von 53 Patienten die Qualität der PET/CT für das N-Staging von primären Rektumkarzinomen läsionsbasiert mit einer Sensitivität von 81 % und einer Spezifität von 85 % angeben. Die im Vergleich zur vorliegenden Arbeit etwas schlechteren Qualitäten könnten darin begründet sein, dass bei allen Patienten als Referenz der histopathologische Befund der folgenden radikalen Tumorresektion mit durchschnittlich 28 untersuchten Lymphknoten vorlag. Eine im Vergleich

dazu unsichere Validierung der PET/CT-Datensätze mittels Verlaufsuntersuchungen war ausgeschlossen. Bei 5 Patienten lagen falsch-positive Befunde durch entzündlich veränderte Lymphknoten vor. Falsch-negative Befunde durch Lymphknotenmetastasen, die kleiner als 1 cm waren und aufgrund des zu geringen  $^{18}\text{F}$ -FDG-Uptakes nicht detektiert wurden, sind von Tateishi et al., 2007 bei 3 Patienten dokumentiert. Ein kleineres Kollektiv von 24 Patienten untersuchten Schmidt et al., 2009 in ihrer Arbeit und notieren für die Qualität der PET/CT in der Frage des abdominalen Lymphknotenstagings kolorektaler Karzinome eine Sensitivität von 93 % und eine Spezifität von 100 % bei insgesamt 76 nachverfolgten Lymphknoten. Zur Validierung der Befunde wurden jedoch ausschließlich bildgebende Verlaufsuntersuchungen herangezogen und könnten, wie oben beschrieben, einen entsprechend positiven Einfluss auf die Ergebnisse dieser Studie gehabt haben. Weitere vergleichbare Daten kommen von Antoch et al., 2003. Sie geben für das mittels PET/CT durchgeführte präoperative mediastinale Lymphknotenstaging von nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen eine Sensitivität von 89 % und eine Spezifität von 94 % in einem Kollektiv von 27 Patienten an.

Im Vergleich zu den vorhanden Literaturdaten wäre in der Gruppe der normal großen Lymphknotenmetastasen eine geringere Sensitivität durch mehr falsch-negative Befunde zu erwarten gewesen. Hier muss allerdings berücksichtigt werden, dass eine korrekte Aussage über den Tumorbefall von physiologisch großen Lymphknoten deutlichen Einschränkungen unterliegt. So können, wie bereits oben beschrieben, tumorinfiltrierte Lymphknoten eine für die Sensitivität der PET zu geringe  $^{18}\text{F}$ -FDG-Anreicherung aufweisen (Veit et al., 2006). Ein Nachweis durch die CT-Komponente der PET/CT wird erst möglich, wenn eine morphologische Veränderung der Lymphknoten vorliegt (Bockisch et al., 2004a). Aufgrund dieser technischen Limitationen sind falsch-negative PET/CT-Ergebnisse für normal große Lymphknoten eher zu erwarten als für pathologisch vergrößerte Lymphknoten. Diese These unterstützen die Daten von Gupta et al., 2000. Sie konnten in ihrem Kollektiv für die PET-basierte Detektion mediastinaler Lymphknotenmetastasen von Lungenkarzinomen für normal große Lymphknoten Sensitivitätswerte von 80 % ermitteln, während die PET für vergrößerte Lymphknotenmetastasen eine Sensitivität von 100 % aufwies. Dass sich dieser Trend in den vorliegenden Daten nicht widerspiegelt, könnte folgende Gründe haben: durch den verbreiteten Einsatz von rein morphologisch-bildgebenden Verfahren (CT, MRT) in der weiteren Tumornachsorge ist die Erhebung eines korrekten Follow-Up der PET/CT-Untersuchung erschwert. Die metabolische Komponente der PET, die maßgeblich zur Überprüfung der richtigen Diagnose einer tumorösen

Infiltration von CT-morphologisch unauffälligen Lymphknoten beiträgt, ist so in den Kontrolluntersuchungen nicht mehr gegeben. Eine Validierung des vorhergehenden PET/CT-Befundes gestaltet sich schwierig, da eine Vergrößerung von Lymphknoten nicht automatisch mit Malignität einhergeht. Deslauriers et al., 2000 konnten diesen Sachverhalt in den Ergebnissen ihrer Studie nachweisen. Sie geben für ihr Patientenkollektiv von 221 Patienten mit mediastinalen Lymphknotenmetastasen von Lungenkarzinomen an, dass bereits bis zu 21 % der CT-morphologisch normal großen Lymphknoten tumorös infiltriert waren, wohingegen sich 40 % der vergrößerten Lymphknoten als benigne erwiesen.

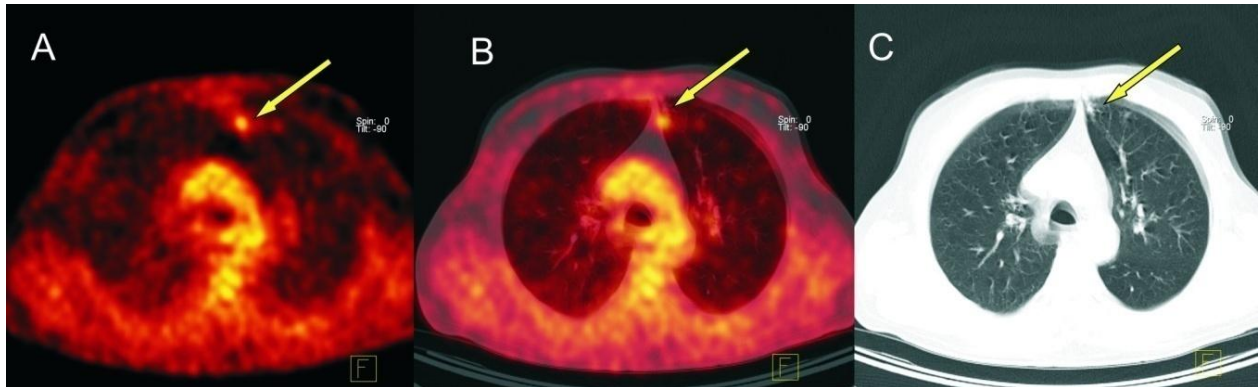
Ebenfalls Einfluss auf die guten Ergebnisse des Lymphknotenstaging normal großer Lymphknoten mit der PET/CT in dieser Studie könnte der Umstand gehabt haben, dass eine zwischen der PET/CT und weiterer Kontroll-Bildgebung eingeleitete Chemotherapie die Tumorzellen in infiltrierten Lymphknoten, die in der PET/CT-Primäruntersuchung wegen zu geringem  $^{18}\text{F}$ -FDG-Uptakes noch falsch-negativ beurteilt wurden, so schädigte, dass in der Folgeuntersuchung ein richtig-negativer Befund resultierte.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Literaturergebnisse zur Qualität der PET/CT für den Nachweis einer lymphatischen Metastasierung kolorektaler Karzinome anhand der Daten des vorliegenden Patientenkollektivs bestätigt werden konnten. Die diagnostische Qualität der PET/CT ist in dieser Fragestellung allen anderen bildgebenden Verfahren überlegen und sollte, wann immer ein verlässliches Lymphknotenstaging therapieentscheidend ist, Verwendung finden.

#### **4.2.3 Analyse der Subgruppe 3: Lungengewebe**

Insgesamt wurden in der vorliegenden Studie aus 132 Datensätzen 32 von der PET/CT detektierte intrapulmonale Läsionen nachverfolgt. Nach Größe geordnet ergaben sich 11 (35 %) vermeintliche Lungenmetastasen, die bei Diagnosestellung mittels PET/CT  $<1$  cm waren, 21 Läsionen (65 %) waren  $>1$  cm. In der ersten Gruppe lagen zwei falsch-positiv Befunde vor und führten zu Sensitivitäts- und Spezifitätswerten von 100 % und 33 %. Dabei handelte es sich um einen Lungenherd mit chronisch-abszedierender Entzündung, der CT-morphologisch als solide Gewebsverdichtung imponierte und von der PET bei einem  $\text{SUV}_{\text{max}}$  von 1,7 als malignitätssuspekt beurteilt wurde. Zum Vergleich findet sich in der Literatur ein  $\text{SUV}_{\text{max}}$  eines ebenfalls von der PET/CT falsch-positiv beurteilten intrapulmonalen Abszesses eines Patienten von 4,5 (Bryant et al., 2006). Die in dieser und anderen Arbeiten genannten großen Streuungen der  $\text{SUV}_{\text{max}}$ -Werte von sowohl malignen (Streuung des  $\text{SUV}_{\text{max}}$ : 0-35) als auch diversen

benignen Lungenherden (Streuung des  $SUV_{max}$ : 0-28) zeigen, dass die Interpretation eines  $SUV_{max}$  von 1,7 als malignitätssuspekt nicht unreflektiert als Fehler des befundenen Kollegen eingeordnet werden darf (Torizuka et al., 1998). Ebenfalls als falsch-positiv bewertet wurde von der PET/CT ein nur in der CT-Komponente auffallender 0,5 cm großer Lungenrundherd ohne  $^{18}F$ -FDG-Mehranreicherung, der durch eine Thorakoskopie als benignes Narbengewebe identifiziert wurde.



**Abb. 6:** 63-jähriger Patient, PET/CT-Bilder einer falsch-positiven Lungenmetastase

In der PET imponiert eine fokale intrapulmonale  $^{18}F$ -FDG-Mehranreicherung links paramediastinal mit einem  $SUV_{max}$  von 1,7 (Bild A). Trotz Atemartefakten kommt der Befund in der CT (Bild C) und im PET/CT-Fusionsbild (Bild B) gut zur Darstellung und wird in der Zusammenschau der Entitäten nach Resektion eines Kolonkarzinoms als Lungenmetastase gedeutet. Eine thorakoskopische Resektion erbrachte die Diagnose einer benignen chronisch-fibrosierenden, teilweise abszedierenden Entzündung.

In der zweiten Gruppe (intrapulmonale Läsion >1 cm) ergaben sich aus dem Follow-Up jeweils ein falsch-positiver und ein falsch-negativer Befund. Dies resultierte in einer Sensitivität von 94 % und einer Spezifität von 67 %. Der falsch-positive Befund wurde, retrospektiv betrachtet, durch eine Aktivitätsretention in den Lungengefäßen, welche ohne Korrelat in der CT-Bildgebung blieb, ausgelöst. Falsch-negativ diagnostizierte die PET/CT in einem anderen Fall: mehrere in der CT-Komponente der PET/CT bis 1,5 cm große Lungenmetasen, deren Malignität sich zwei Wochen später histologisch bestätigte, wiesen in der PET kein erhöhtes Tracer-Uptake auf, so dass die Läsionen in der Zusammenschau der Entitäten als nicht malignitätstypisch befundet wurden.

Bei der Interpretation der in der vorliegenden Studie erhobenen Zahlen für die diagnostischen Qualität der PET/CT für Lungenrundherde muss der mit 32 Läsionen geringe Umfang dieser Subgruppe und die daraus resultierende limitierte Aussagekraft der Daten, besonders für kleine

(<1 cm) pulmonale Läsionen, stets Berücksichtigung finden. Trotzdem zeigten sich in diesem Kollektiv die aus der Literatur bekannten Limitationen der PET/CT in der Diagnostik von Lungenmetastasen. Kleine und geringgradig anreichernde Foki können in der Lunge von der PET/CT schlechter als in anderen Geweben detektiert werden. Das liegt vor allem an technischen Limitationen der PET/CT. Der Datensatz für eine komplette Thorax-CT-Bildgebung kann mit den in modernen PET/CT-Installationen verwendeten Computertomographen in weniger als 20 Sekunden akquiriert werden. Der Großteil der Patienten toleriert für diese Zeitspanne eine Apnoe, unabhängig vom gewählten PET/CT-Protokoll. Es resultiert hochaufgelöstes, kontrastreiches Bildmaterial, welches auch kleine Lungenrundherde zur Darstellung bringt (Flohr et al., 2004). Obwohl auch die Akquirierungszeit der PET-Bilder durch technische Verbesserungen abgenommen hat, müssen Artefakte und geringe Ortsauflösung, bedingt durch atmungs- und damit bewegungsinduzierte Unschärfe im Bildmaterial, akzeptiert werden (Beyer et al., 2003). Darüber hinaus fällt die verminderte Sensitivität der PET für kleine, nur geringgradig anreichernde, pulmonale Noduli negativ ins Gewicht (Veit et al., 2006 und Dirisamer et al., 2009). Diese Defizite der PET summieren sich bei der Beurteilung von kleinen Lungenläsionen, so dass die Qualitätsunterschiede zwischen CT und PET für die Dignitätsbeurteilung von Läsionen dieser Größe erheblich sind und oft in diametralen PET/CT-Fusionsbefunden mit negativem Einfluss auf die Sensitivität resultieren.

Dieses Phänomen war im untersuchten Kollektiv gut zu beobachten. Trotz der in der CT eindeutig zur Darstellung gelangten, in diesem Fall sogar relativ großen, multiplen Lungenmetastasen einer Patientin, gelang der analoge Malignitätsnachweis der Läsionen in der PET nicht. Eine PET-dominierte Auslegung des Fusionsbefundes führte zu einem falsch-negativen Ergebnis. Bei vergleichbarer Befundkonstellation sollte in Zukunft die Dignitätsbeurteilung der CT-morphologisch unstrittig vorliegenden Lungenrundherde nicht vorschnell durch fehlendes Tracer-Uptake in der PET-Komponente entschieden werden. Im konkreten Fall wurde der diametrale PET/CT-Befund von den behandelnden Chirurgen in Frage gestellt und mit einer weiteren CT-Thorax-Untersuchung überprüft. Die stufte die intrapulmonalen Läsionen als hochgradig metastasenverdächtig ein, histologisch wurde dies im Rahmen einer Thorakoskopie bestätigt. Deshalb wurde von der kurativ intendierten, chirurgischen Therapie der synchronen Lebermetastasierung zugunsten einer palliativen Chemotherapie Abstand genommen (siehe Abbildung in Kapitel 4.1.2).

Die in dieser Studie vorliegenden falsch-positiven Befunde der PET/CT in der Diagnostik von pulmonalen Herden umfassen die in der Literatur bekannten „Fallstricke“. Eine  $^{18}\text{F}$ -FDG-Mehranreicherung ist sowohl für Prozesse florider bzw. chronischer Entzündung als auch für hypertrophes Narbengewebe bekannt (Berry und Cook, 2006). Diese Art von falsch-positiven Befunden lässt sich in Zukunft nur in beschränktem Umfang durch verbesserte Aufnahmetechnik und korrekte Bildfusion reduzieren, da die Spezifität der PET durch die Aufnahme der  $^{18}\text{F}$ -FDG in alle stoffwechselaktiven Gewebe, nicht allein in maligne Tumorzellen, limitiert ist (Bar-Shalom et al., 2000). Der weitere falsch-positive PET-Befund im Rahmen einer Aktivitätsretention des Tracers in einem Lungengefäß lässt sich durch das Vorliegen einer subklinischen Lungenembolie, möglicherweise im Rahmen eines paraneoplastischen Syndroms bei multiple metastasiertem Tumorleiden, oder ausgelöst durch die Injektion des Radiopharmakons selbst, erklären. In der Literatur sind Fälle von  $^{18}\text{F}$ -FDG-induzierten Lungenembolien beschrieben (Ha et al., 2009). Hier kann das gänzliche Fehlen der Läsion im CT-Bild bei sonst akkurater Koregistrierung einen Hinweis auf das mögliche Vorliegen eines solchen Artefakts geben und eine Überprüfung der Befunde initiieren.



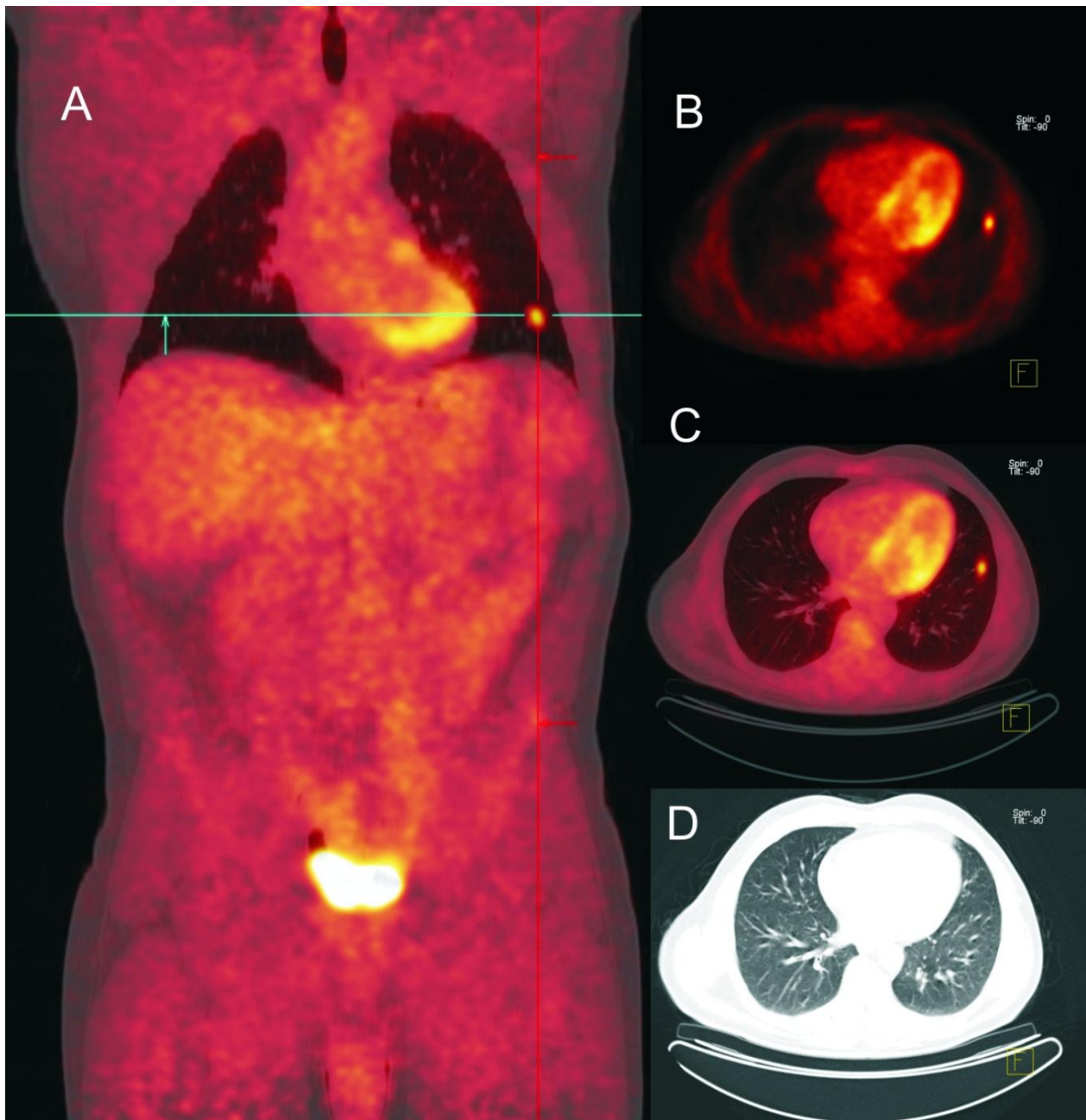


Abb. 7: 53-jähriger Patient, PET/CT-Bilder einer falsch-positiven Lungenmetastase

Im Transversalschnitt der PET fällt eine solitäre fokale metastasensuspekte  $^{18}\text{F}$ -FDG-Akkumulation im Bereich der linken Lungenperipherie auf (Bild B). Ein morphologisches Korrelat dazu findet sich im CT-Bild (Bild D) trotz akkurater Koregistrierung, die in den PET/CT-Fusionsbildern deutlich wird (Bilder A und C), nicht. Nach einer weiteren PET/CT-Untersuchung im Verlauf muss retrospektiv eine benigne, möglicherweise durch eine subklinische Lungenembolie ausgelöste,  $^{18}\text{F}$ -FDG-Aktivitätsretention angenommen werden.

In der Literatur finden sich für die Qualität der PET/CT in der Diagnostik von pulmonalen Metastasen des kolorektalen Karzinoms nur wenige Daten. Dirisamer et al., 2009 konnten in ihrer Studie zur Qualität der PET/CT für den Nachweis von Fernmetastasen des kolorektalen Karzinoms bei 73 Patienten alle 41 Lungenmetastasen mit der PET/CT richtig detektieren. In ihrer Studie mit 117 Patienten geben Chang et al., 2010 für die Qualität der PET/CT in der Dignitätsklärung von Lungenläsionen eine Sensitivität von 88 % und ein Spezifität von 89 % an, wobei die falsch-positiven Befunde vor allem durch granulomatöse Entzündungen bedingt waren. Eine niederländische Studie konnte für den Einsatz der PET/CT bei 96 Patienten, die an verschiedenen malignen Lungenläsionen erkrankt waren, eine Sensitivität von 97 % und eine Spezifität von 56 % nachweisen (Aukema et al., 2009).

Die Daten dieser Arbeit für die Qualität der PET/CT in der Diagnostik von pulmonalen Filiae des kolorektalen Karzinoms korrelieren nur eingeschränkt mit den Ergebnissen aus der Literatur. Besonders in der Gruppe der kleinen (<1 cm) Lungenrundherde wäre eine geringere Sensitivität bedingt durch mehr falsch-negative Befunde zu erwarten gewesen. Die geringe Spezifität der vorliegenden Daten wird zusätzlich durch die kleine Anzahl der untersuchten Läsionen und der dadurch großen Gewichtung der falsch-positiven Befunde beeinflusst. Studien mit größeren Kollektiven an pulmonaler Filiae kolorektaler Karzinome erkrankter Patienten müssen durchgeführt werden, um ein verlässlicheres Bild der PET/CT-Qualität in dieser Fragestellung zu zeichnen.

Eine Aussicht, auch kleine, basal gelegene Lungenherde besser darzustellen, besteht in der Tatsache, einen zusätzlichen CT-Scan ohne i.v.-Kontrast in tiefer Inspiration in das PET/CT-Protokoll aufzunehmen (Juergens et al., 2006 und Kuehl et al., 2007). In den nächsten Jahren kann zudem eine Verbesserung der PET/CT-Qualität für die Größenbestimmung und <sup>18</sup>F-FDG-Anreicherung intrapulmonaler Läsionen durch atemabhängige PET-Bildakquisition erwartet werden. Erste prospektive Studien zu dieser Technik liefern vielversprechende Ergebnisse (Werner et al., 2009). Diese Entwicklungen könnten in Zukunft dazu beitragen, die Qualität der PET/CT in der Detektion und Differenzierung von pulmonalen Rundherden weiter zu verbessern.

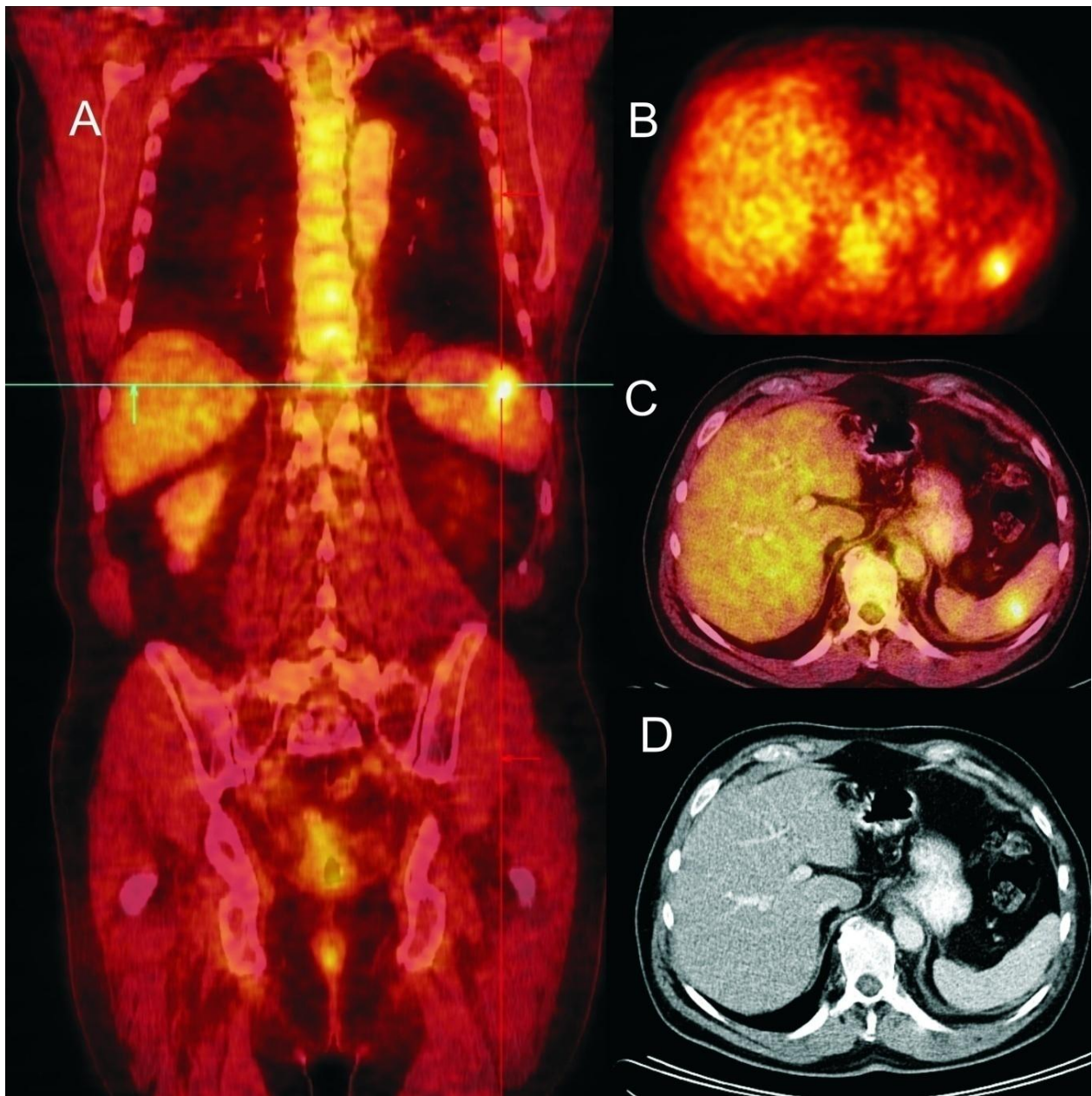
#### **4.2.4 Analyse der Subgruppe 4: Darmgewebe und weitere Fernmetastasen**

Die PET/CT detektierte in dieser Subgruppe insgesamt 38 Läsionen als Fernmetastasen eines kolorektalen Karzinoms bzw. primäre rektale Karzinome oder vermeintliche Lokalrezidive von

Kolonkarzinomen. 5 falsch-positive Befunde und ein falsch-negativer Befund führten hier zu einer Sensitivität der PET/CT von 96 % bei einer Spezifität von 58 %.

In dieser Subgruppe trug die große Anzahl folgender falsch-positiv beurteilter Läsionen zur relativ geringen Spezifität der PET/CT in der Detektion von Fernmetastasen kolorektaler Karzinome bei. Zwei Patienten entwickelten am intraabdominalen Tumorresektionsrand stoffwechselaktive Fettgewebsindurationen, die jeweils in der PET als Aktivitätsanreicherung, in der CT als Gewebsvermehrung und in der Zusammenschau der Entitäten jeweils als fragliches Lokalrezidiv des Kolonkarzinoms imponierten (siehe Abbildung in Kapitel 4.1.2).

Bei einer Patientin konnte nicht zweifelsfrei eine metastatische Invasion eines Halswirbelkörpers, der wegen eines Bandscheibenleidens zementiert worden war, von einer benignen Mehranreicherung differenziert werden. Bei einem anderen Patienten wurde ein vermehrtes Tracer-Uptake im Bereich der Milz, für das sich im CT kein korrespondierendes Äquivalent zeigte, als malignitätssuspekt eingestuft. Es musste retrospektiv als eine  $^{18}\text{F}$ -FDG-Retention im Milzgewebe angesehen werden. Bei einem Patienten wertete die PET/CT eine chronisch, ulzerierende Entzündung der Darmwand fälschlicherweise als Lokalrezidiv eines Kolonkarzinoms.



**Abb. 8:** 65-jähriger Patient, PET/CT-Bilder einer falsch-positiven Milzmetastase

Im  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET projiziert sich ein großer Fokus lokaler Erhöhung des Glukosemetabolismus in das Milzgewebe (Bild B). Ein morphologisches Korrelat dazu kann im CT-Schnittbild nicht nachgewiesen werden (Bild D). Die PET/CT-Fusionsbilder zeigen im Koronarschnitt (Bild A) und im Transversalschnitt (Bild C) neben einer guten Koregistrierung der Entitäten die subkapsuläre Lage der Tracerakkumulation. Es wurde empfohlen, diese metastasensuspekte Läsion nachzukontrollieren. Da weder sonographische noch MRT-Bildgebung den Befund im Verlauf nachweisen konnten, ist retrospektiv von einer benignen  $^{18}\text{F}$ -FDG-Speicherung im Milzgewebe auszugehen.

Ein falsch-negativer PET/CT-Befund findet sich zudem in dieser Subgruppe. Bei einem Patienten musste zwei Wochen nach der PET/CT unter dem klinischen Bild eines Ileus ein infiltrierend wachsender Tumor im Zökum reseziert werden.

Die in der Literatur zu dieser Fragestellung vorhandenen Daten fallen für die Spezifität der PET/CT besser aus. In einer retrospektiv angelegten, tschechischen Studie mit 84 Patienten mit fraglichem Rezidiv eines kolorektalen Karzinoms konnte für den PET/CT-basierten Nachweis von intraabdominellen, extrahepatischen Metastasen eine Sensitivität von 88 % und eine Spezifität von 94 % erzielt werden (Votrubova et al., 2006). Dies bestätigt die Ergebnisse von Kim et al., 2005, die in ihrer Arbeit mit 51 Kolonkarzinompatienten 143 Läsionen nachverfolgten und Sensitivitätswerte von 89 % und Spezifitätswerte von 98 % ermittelten. Ebenfalls gute Ergebnisse bescheinigen Schmidt et al., 2009 der PET/CT und der MRT für die Detektion von Organmetastasen bei 24 an einem kolorektalen Karzinom erkrankten Patienten. Sie notierten mit einer Sensitivität von 80 % und einer Spezifität von 95 % äquivalente Ergebnisse. Eine schweizerische Studie untersuchte die Qualität der PET/CT-Installation in der Diagnostik von Rezidiven des kolorektalen Karzinoms an 73 Patienten und konnte so eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 81 % ermitteln (Dirisamer et al., 2009). Die jüngste Studie von Shamim et al., 2010 wertete 269 PET/CT-Scans von 183 an einem kolorektalen Karzinom erkrankten Patienten aus. In ihrem großen Kollektiv ermittelten sie eine Sensitivität von 87 % und eine Spezifität von 90 %. In diesen Studien waren die falsch-positiven Befunde vor allem durch infektiöse Herde, arthritische Knochenveränderungen, physiologischen Mehranreicherungen im Darm und in chronisch entzündlichen Arealen bedingt und schließen somit die in dieser Studie aufgetretenen Gründe für falsch-positive Befunde in der Diagnostik der PET/CT von kolorektalen Organmetastasen ein (Shamim et al., 2010 und Votrubova et al., 2006).

In der Zusammenschau der falsch-positiven Befunde des vorliegenden Patientenkollektivs ist zu konstatieren, dass diese in einem Teil der Fälle vermeidbar gewesen wären. Bei einer Patientin wurde zur PET/CT-Untersuchung schriftlich die anamnestische Angabe über einen durchgeführten orthopädischen Eingriff an der Halswirbelsäule mit Einbringen von Fremdmaterial (Knochenzement) beigelegt. Die dortige Tracerakkumulierung sollte am ehesten, besonders beim gleichzeitigen Ausschluss weiterer Metastasen, als Residuum der HWS-Operation gewertet werden. Die Lektüre des separaten CT-Befundes legt zudem die Vermutung nahe, dass die anamnestischen Angaben bei der Erstellung dieses Befundes nicht zur Verfügung

standen. Eine singuläre Knochenmetastase in eben dieser Lokalisation ist nicht sehr wahrscheinlich. Die im PET/CT-Befund angeratene MRT-Untersuchung zur Klärung des PET/CT-Befundes hätte vermieden werden können.

Im Fall des Patienten mit der vermeintlichen Milzmetastase hätte, wie im Beispiel des falsch-positiven Lungenbefundes, das Fehlen jeglicher korrespondierender CT-Morphologie den Verdacht auf ein Artefakt lenken können. Positiv hervorzuheben ist, dass der PET/CT-Befund zur exakten Diagnosefindung auf die Notwendigkeit einer weiteren bildgebenden Darstellung der Milzläsion mittels Sonographie oder MRT hinweist und somit seine eigene Inkongruenz für die weiterbehandelnden Ärzte offenlegt. Direkte negative Konsequenzen für den Patienten ergaben sich deshalb aus dem falsch-positiven PET/CT-Befund nicht.

Fettgewebsindurationen und chronisch, ulzerierende Entzündungsherde sind als Gründe falsch-positiver PET-Scans, vor allem bei unklaren CT-Bilddaten in der integrierten PET/CT, aus der Literatur bekannt und können in den meisten Fällen nur durch engmaschige Verlaufskontrollen oder eine histopathologische Aufarbeitung zweifelsfrei identifiziert werden (Cook et al., 2004).

Es muss betont werden, dass die PET/CT nicht für alle in dieser Subgruppe untersuchten Gewebe den Goldstandard für den Nachweis von Metastasen des kolorektalen Karzinoms darstellt. In ihrer prospektiven Studie mit 30 an verschiedenen Tumorleiden erkrankten Patienten konnten Schmidt et al., 2007 eine signifikant bessere Qualität der MRT im Vergleich zur PET/CT in der Detektion von Knochenmetastasen (94 % versus 78 %) nachweisen. Gleiches gilt auch für den Nachweis von Hirnmetastasen, welche im Gegensatz zu anderen malignen Neoplasien beim kolorektalen Karzinom selten anzutreffen sind. Im vorliegenden Patientenkollektiv wurde nur ein Patient mit einer zerebralen Filiarisierung mit der PET/CT untersucht. Die Metastase wurde zwar korrekt detektiert, aus der Literatur sind jedoch Qualitätseinschränkungen der PET/CT in der Detektion von Hirnmetastasen aufgrund des physiologisch hohen Glukosemetabolismus des ZNS bekannt (Cook et al., 2004). Das führt dazu, dass die PET/CT der MRT in diesen Fragestellungen unterlegen ist (Kitajima et al., 2008).

Abschließend kann festgestellt werden, dass die PET/CT auch im untersuchten Patientenkollektiv, unter Berücksichtigung der falsch-positive Befunde generierender Entzündungs- und Heilungsvorgänge, ein zuverlässiges Instrument zur Darstellung von Fernmetastasen des kolorektalen Karzinoms darstellt. Inwieweit sich die Qualität der PET/CT für die

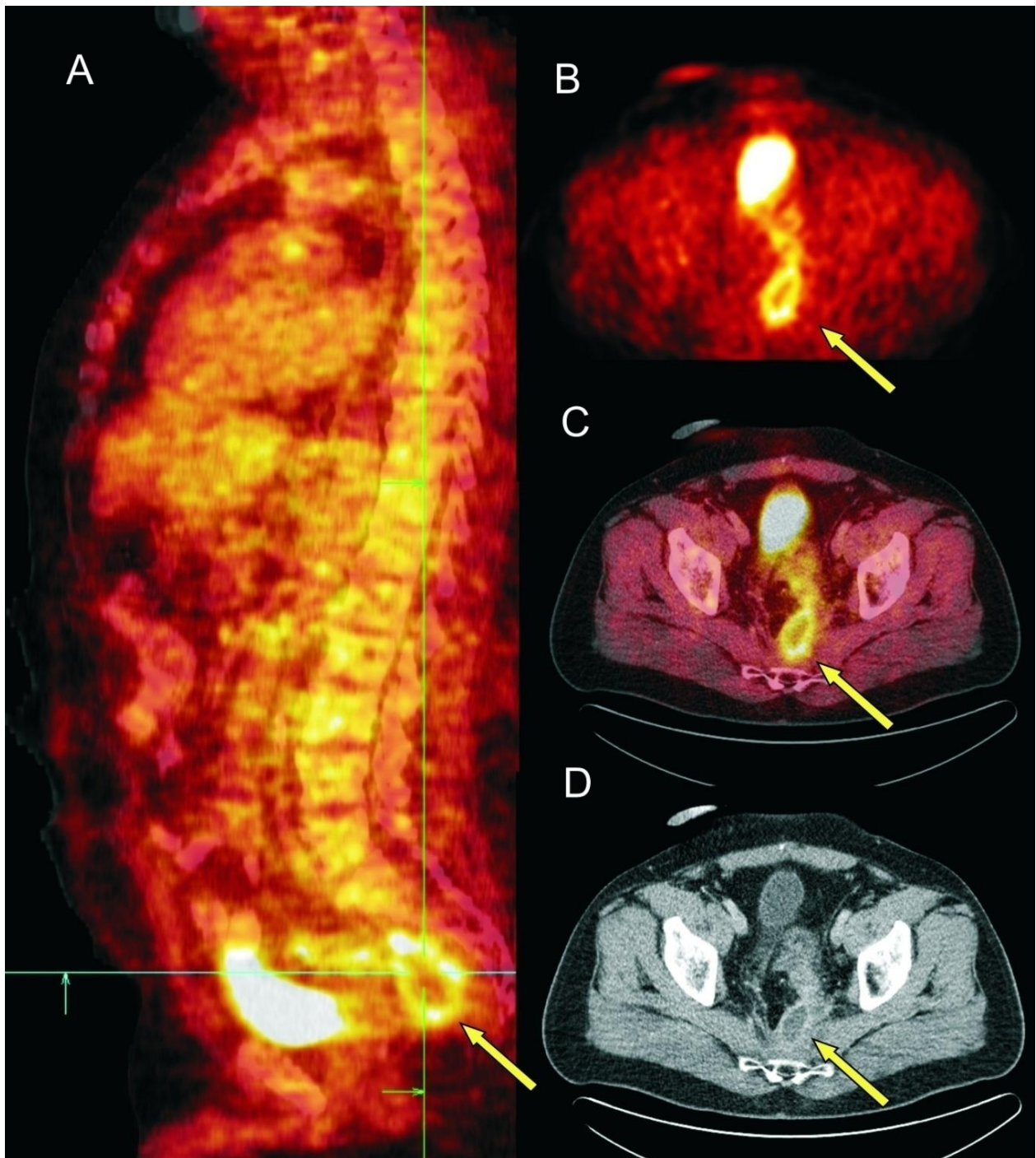


Metastasensuche im Knochen- und Hirngewebe optimieren lässt, sollte Gegenstand weiterführender Studien sein.

### **4.3 Die Lokalrezidive der Rektumkarzinome**

#### **4.3.1 Analyse der Subgruppe 5: Rektumkarzinomrezidivgewebe**

Im Kollektiv der Lokalrezidive eines Rektumkarzinoms ergab sich nach der Auswertung der 25 Datensätze eine Qualität der PET/CT mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 83 %, die aus dem Einfluss eines falsch-positiven Befundes resultiert. In diesem Fall projizierte sich die  $^{18}\text{F}$ -FDG-Anreicherung in der PET mit einem  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  von 4,9 auf die Wand und das umgebende Gewebe eines CT-morphologisch nachgewiesenen präsakralen Flüssigkeitsverhaltes und wurde in der Zusammenschau der Entitäten als Tumorrezidiv gedeutet. Eine Kontrollkoloskopie mit Biopsieentnahme wies lediglich eine chronische Entzündung im Bereich der Anastomose ohne Anhalt auf Malignität nach.



**Abb. 9: 48-jähriger Patient. PET/CT-Bilder eines falsch-positiven Rektumkarzinomlokalrezidivs**

Die PET identifiziert eine  $^{18}\text{F}$ -FDG-Mehranreicherung präsakral (Bild C), die sich CT-morphologisch in Form einer hypodensen Raumforderung ebenfalls nachweisen lässt (Bild D). In den PET/CT-Fusionsbildern projiziert sich die Tracerakkumulation in die Wand eines Flüssigkeitsverhaltes in der ehemaligen Rektumposition (Bilder A und C). In der Zusammenschau der Entitäten wurde der Befund als mögliches Lokalrezidiv des Rektumkarzinoms gewertet. Eine Biopsie konnte lediglich eine benigne chronische Entzündung im Bereich der Darmanastomose nachweisen.



Die im vorliegenden Patientenkollektiv erhobenen Daten werden durch die in der Literatur vorhandenen Ergebnisse zur Qualität der PET/CT in der Diagnostik von lokalen Rezidiven rektaler Karzinome bestätigt. So geben Even-Sapir et al., 2004 in ihrem Kollektiv von 62 Patienten mit einem vermuteten Rektumkarzinomrezidiv im kleinen Becken für die PET/CT eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 96 % an. Eine schweizerische Studie untersuchte eine 15 Patienten umfassende Subgruppe ihrer Studie, die ebenfalls an Lokalrezidiven von Rektumkarzinomen erkrankt waren, mit Hilfe der PET/CT. Sie wiesen Sensitivitätswerte von 93 % und Spezifitätswerte von 98 % nach (Selzner et al., 2004). Bellomi et al., 2007 kontrollierten 67 Patienten mit einem kurativ reseziertem Rektumkarzinom und konnten der PET/CT für den Nachweis eines lokalen Rezidives, analog zu den Daten von Selzner et al., eine Sensitivität von 93 % und eine Spezifität von 98 % bescheinigen. In einer Subgruppe ihrer Arbeit konnten Dirisamer et al., 2009 alle 34 Lokalrezidive bei einem falsch-positiven Befund mithilfe der PET/CT detektieren. Eine österreichische Studie wertete 48 PET/CT-Scans von 30 Patienten mit einem vermeintlichen Lokalrezidiv eines Rektumkarzinoms aus und konnte für den Nachweis von 14 benignen und 17 malignen Raumforderungen im kleinen Becken eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 64 % ermitteln (Kau et al., 2009).

Der von der PET/CT falsch-positiv beurteilte Fall eines präsakralen Flüssigkeitsverhaltes mit umgebenem hypermetabolem Narbengewebe nach Rektumresektion wurde durch einen aus der Literatur bekannten Grund für benigne Tracer-Akkumulation in sich regenerierenden Geweben ausgelöst. Bei der Dignitätsklärung präsakraler Gewebsvermehrungen nach kurativer Rektumresektion werden als weitere Ursachen für falsch-positive Befunde in der Literatur entzündlich-abszedierende präsakrale Prozesse, hypertrophes Anastomosengewebe, physiologische Mehranreicherungen in der Schleimhaut von Kolon und Rektum und ins kleine Becken dislozierte Dünndarmanteile erwähnt (Bellomi et al., 2007 und Even-Sapir et al., 2004).

Für alle von der PET/CT als positiv für das Vorliegen eines Lokalrezidivs eingeschätzten Datensätzen dieser Subgruppe wurden die SUV-Werte der Läsionen bestimmt. Für maligne präsakrale Gewebsvermehrungen ergab sich ein durchschnittlicher  $SUV_{mean}$  von 5,7 mit einer Standardabweichung von  $\pm 1,8$ , was analog zu den Daten der israelischen Studie von Even-Sapir et al. ist, die Durchschnitts- $SUV_{mean}$ -Werte der Lokalrezidive eines Rektumkarzinoms aus ihrem Kollektiv von  $5,5 \pm 3,7$  angeben (Even-Sapir et al., 2004). Weiterhin werden von ihnen für  $^{18}F$ -FDG-akkumulierende, benigne präsakrale Raumforderungen Durchschnitts- $SUV_{mean}$ -Werte von

4,9±3,4 notiert, was genau dem  $SUV_{mean}$ -Wert des falsch-positiven Befundes in dieser Subgruppe entspricht. Es muss jedoch betont werden, dass in der zitierten Arbeit die Differenz der SUV-Werte zwischen den Gruppen der benignen und malignen präsakralen Gewebemassen nicht signifikant war.

Eine Dignitätsklärung wäre im vorliegenden falsch-positiven Fall auf der Basis der errechneten Fakten entsprechend theoretisch möglich, aber in Anbetracht der dargelegten Variationsbreite der SUV-Werte sicher nicht zweifelsfrei möglich gewesen. So konnten, wie dem Befund dieses PET/CT-Datensatzes zu entnehmen war, durch die Berechnung der SUV-Werte keine eindeutigen Rückschlüsse auf die Dignität des Flüssigkeitsverhaltes im kleinen Becken gezogen werden.

Trotz der geringen Patientenanzahl in dieser Subgruppe kann festgestellt werden, dass die PET/CT beim Verdacht auf ein lokales Rezidiv eines kurativ reseziertem Rektumkarzinoms durch ihre, im Vergleich zur alleinigen CT- oder MRT-Technik, funktionell-metabolische Komponente, geeignet ist, die Dignität von morphologisch unklaren präsakralen Gewebsvermehrungen zu klären. Der SUV kann zur Differenzierung dieser fraglich tumorinfiltrierten Gewebe herangezogen werden. Bei der Zusammenschau der PET/CT-Bilder und der SUV-Werte sollte jedoch stets Berücksichtigung finden, dass auch benigne Heilungs- oder Entzündungsprozesse in der postoperativen Anatomie des kleinen Beckens im PET-Scan fast identisch hohe SUV-Werte wie tumorös infiltriertes Gewebe generieren können.

### **4.3.2 Analyse des Wachstumsverhaltens lokaler Rektumkarzinomrezidive**

Insgesamt konnte die PET/CT bei 14 Patienten des Gesamtkollektivs das lokale Rezidiv eines Rektumkarzinoms richtig-positiv detektieren. Stelzner führte umfangreiche Forschungen zu den lymphatischen Metastasierungswegen und den Wachstumscharakteristika von Rektumkarzinomrezidiven durch, auf deren Basis die Ergebnisse dieser Subgruppe analysiert werden (u.a. Stelzner, 1996 und Stelzner und Ruhlmann, 2001b).

Analog zu diesen Erkenntnissen traten die Lokalrezidive der Rektumkarzinome des vorliegenden Kollektivs häufiger nach aboral im Rektum gelegenen, lokal fortgeschrittenen sowie bei histologisch schlecht differenzierten Primärtumoren mit positivem Nodalstatus auf (Killingback et al., 2001 und Stelzner, 1996). Die Anzahl der Dukes A-Primärkarzinome im vorliegenden Datenmaterial war zwar größer als in Stelznerns Kollektiv. Die Anzahl der bereits lymphogen

metastasierten Primärtumore war aber mit 50 % in beiden Kollektiven gleich groß (Stelzner, 1998). Darüber hinaus wiesen 10 der 14 Patienten einen im unteren, aboralen Drittel des Rektums gelegenen Primarius auf, lediglich ein Rezidiv entstand aus einem im oralen Drittel gelegenen Tumor. Dies ist durch eine fehlende Protektion des distalen Rektumdrittels durch die das Tumorwachstum einschränkende Hüllfaszien plausibel zu erklären (Stelzner et al., 2009a). Erschwerte Operationsbedingungen in der Enge des kleinen Beckens reduzieren zusätzlich die erforderliche Radikalität des Eingriffs und erhöhen so die Rezidivhäufigkeit (Stelzner, 1995).

Das zeitliche Auftreten des lokalen Rezidivs wurde bei 6 der 14 (42 %) Patienten innerhalb der ersten 2 Jahre, bei 9 der 14 (63 %) der Patienten innerhalb von 3 Jahren nach der Primärtumorresektion detektiert, was sich mit den Ergebnissen der von Stelzner an 27 Patienten erhobenen Daten, unter Berücksichtigung der durch das kleine Kollektiv bedingten möglichen Abweichungen bei der Angabe von prozentualen Daten, deckt. Er notiert für den Zeitraum der ersten 2 Jahre einen Wert 52 %, bis 3 Jahre nach Operation insgesamt 88 % (Stelzner, 1996). Ein echtes Lokalrezidiv eines malignen Tumorleidens geht per definitionem aus einer nicht erkannten R1-Resektion des Primärtumors aus (Stelzner, 1996). In Abhängigkeit der Menge der zurückgelassenen Tumorzellen und ihrer Vermehrungsgeschwindigkeit wird ein Lokalrezidiv unterschiedlich schnell klinisch oder bildgebend apparent. Dies bewegt sich aber, trotz der auch im vorliegenden Kollektiv anzutreffenden Ausnahmen mit Lokalrezidiven nach bis zu 7 Jahren, für einen Großteil der Patienten in einem klar definierten Zeitrahmen post operationem (Stelzner, 1996).

In der Literatur liegen Arbeiten vor, in denen für 5-20 % aller Rektumkarzinomlokalrezidive eine kurativ intendierte operative Sanierung möglich ist (Abulafi und Williams, 1994). Etwas positiver stellen sich die Zahlen dazu im hier untersuchten Patientengut dar. Das erste Tumorlokalrezidiv konnte bei 5 der 14 Patienten (35 %) einem kurativ intendierten Zweiteingriff zugeführt werden. Es muss jedoch betont werden, dass bei keinem Patienten eine dauerhafte Heilung aufgrund einer erneuten Tumormanifestation im kleinen Becken (Re-Rezidiv) erreicht werden konnte. Dass keine der Rezidivoperationen eine R0-Situation erreichen konnte, liegt in der Gründlichkeit der primären Radikaloperation in Form der Entfernung der krebsdichten Grenzlamellen begründet. Dadurch werden dem Lokalrezidiv alle physiologischen Wachstumsgrenzen genommen (Stelzner, 1998). Damit muss die bekannt schlechte Prognose von an einem Rektumkarzinomrezidiv erkrankten Patienten auch im vorliegenden Kollektiv bestätigt werden (Stelzner, 1998).

Die Überlebenszeit nach dem ersten Lokalrezidiv war im vorliegenden Patientenkollektiv mit durchschnittlich 40 Monaten deutlich länger als die von Stelzner ohne operativen Zweiteingriff angegebenen 15 Monate, mit kurativ intendiertem Zweiteingriff 18 Monate (Stelzner, 1998). Dabei ist die große Streuung der Überlebenszeiten von 13 bis 114 Monate und eine entsprechend große Standardabweichung der ausgewerteten Daten zu beachten, so dass diese primär positiv imponierenden Daten kritisch einzuschätzen sind. Eine Erklärung für das insgesamt bessere Gesamtüberleben kann zum einen in höheren Ansprechraten der in den letzten Jahren auch in der palliativen Therapie verwendeten Chemotherapeutika gesehen werden (Cunningham et al., 2004 und Andre et al., 2004). Zum anderen muss betont werden, dass nicht nur das Tumorgewebe des Lokalrezidives selbst, sondern die synchronen Fernmetastasen in Leber und Lunge entscheidend zur Mortalität der Patienten beitragen (Stelzner, 1998 und Holzel et al., 2009). Nach dieser Theorie sollten die Patienten, die außer dem Lokalrezidiv in der ausgewerteten PET/CT-Untersuchung keine weiteren Fernmetastasen zeigen, die längsten Überlebensraten zeigen. Da dies auf das untersuchte Patientenkollektiv nicht zutrifft, kann über die Gründe für die große Streuung der Überlebenszeiten der Patienten mit gesichertem Lokalrezidiv in diesem Kollektiv nur spekuliert werden.

Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten nach dem ersten Lokalrezidiv des Rektumkarzinoms lag in der untersuchten Patientengruppe bei 21 %. Sie fällt damit etwas geringer aus als die Daten einer aktuellen norwegischen Studie, in der 124 Patienten in kurativer Absicht an einem lokal rezidierten Karzinom des Rektums operiert worden waren. Die Autoren geben 5-Jahres-Überlebensraten von 30 % bzw. 44 % in Abhängigkeit von der Art der primären Tumorresektion an (Wiig et al., 2010).

Dass ein Lokalrezidiv, wie von Stelzner notiert, vor allem als singuläre Gewebemasse mit primär paramedianem Wachstum imponiert, konnte an den untersuchten PET/CT-Daten der 14 Patienten bestätigt werden (Stelzner et al., 2009a). Nur einmal wurden zwei solide Tumoranteile detektiert, wobei es sich dabei bereits um das zweite Lokalrezidiv bei dieser Patientin handelte. Ein eindeutig primär paramedianes Wachstum des Lokalrezidives, d.h. dem Weg der in der ursprünglichen Anatomie des Rektums nach lateral drainierenden Lymphwege folgend, konnte bei 10 der 14 (71 %) Patienten, analog zu den Erkenntnissen von Stelzner, in den PET/CT-Bildern nachgewiesen werden (Stelzner et al., 2009a). Es muss betont werden, dass dies der Fall war, obwohl es sich dabei für 4 Patienten bereits um ein Re-Rezidiv nach operativer Resektion

des ersten Tumorlokalrückfalls handelte. Besonders eindrucksvoll konnte das primär paramediane Wachstum des Lokalrezidivs am Fall eines Patienten nachgewiesen werden, bei dem die PET/CT den Rückfall nur 9 Monate nach der endoskopischen Abtragung des T1-Primarius in einem sehr frühen Stadium detektierte. Es zeigte sich eine isolierte Gewebemasse rechts pararektal, ohne den histologischen Nachweis von Lymphknotenanteilen. Die Vermutung liegt nahe, dass es sich hier um ein, wie von Stelzner für die primär paramediane Lage der Lokalrezidive postuliert, dem lateralen Lymphabstrom des Rektums gefolgt Lokalrezidiv handelt (Stelzner et al., 2009a).

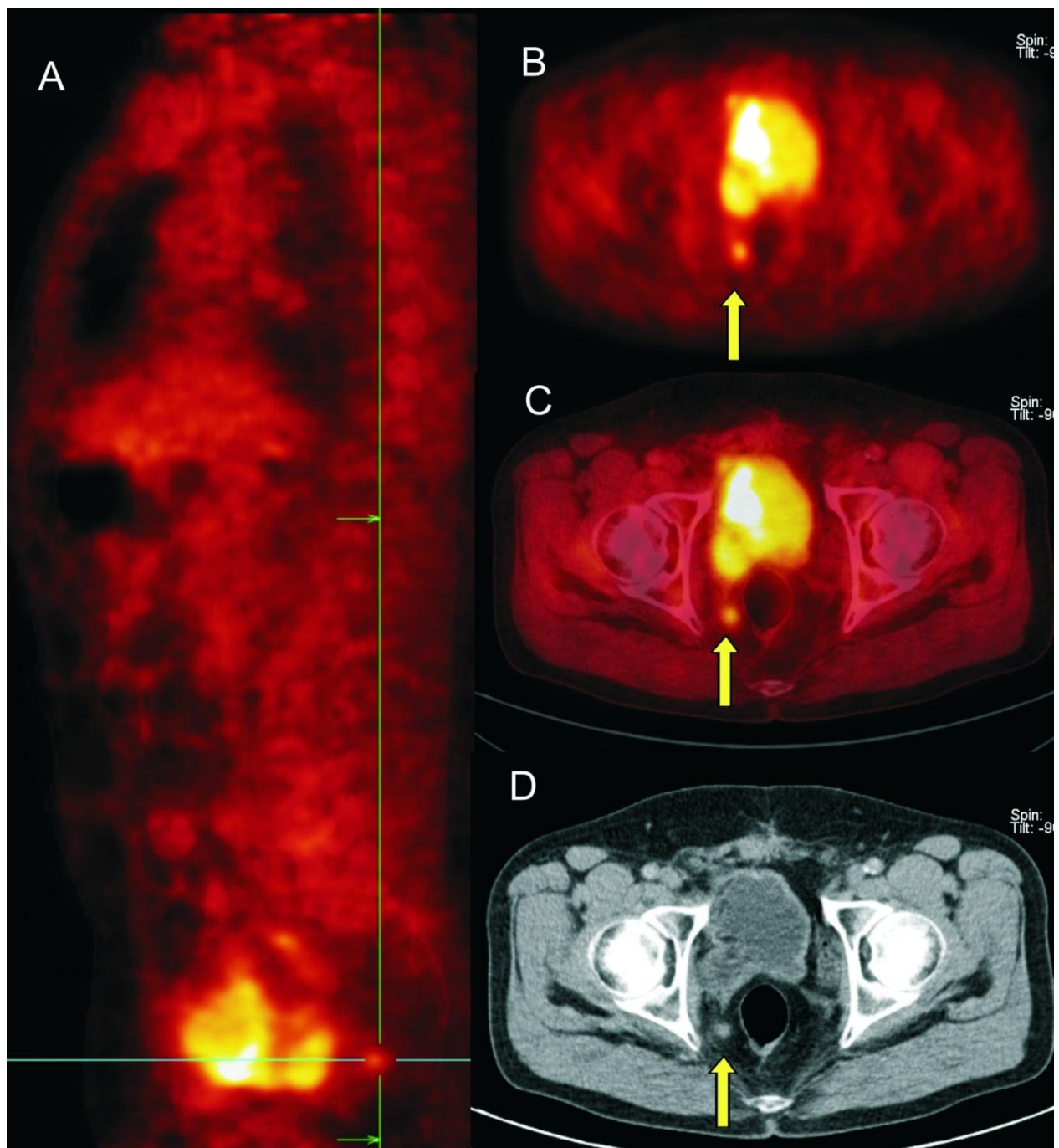


Abb. 10: 59-jähriger Patient. PET/CT-Bilder eines Rektumkarzinomlokalrezidivs

Der PET-Transversalschnitt zeigt eine metastasensuspekte fokale  $^{18}\text{F}$ -FDG-Mehranreicherung paramedian dorsal der Blase (Bild B). Im CT-Bild imponiert eine hyperdense Gewebsvermehrung rechts pararektal (Bild D). In den PET/CT-Fusionsbildern projiziert sich die Tracerakkumulation auf die CT-morphologisch nachgewiesene hyperdense Läsion (Bilder A und C). Die aufgrund der PET/CT-Bilder durchgeführte Rektumresektion wies ein Lokalrezidiv ohne Lymphknotenanteile des 9 Monate zuvor endoskopisch resezierten T1-Tumors nach.

Stelzner formuliert, dass, ausgehend von der zumeist ventralen und dorsalen Lage des Primärtumors im Rektum, das Lokalrezidiv überwiegend die ventral und dorsal der ehemaligen Rektumposition gelegene Strukturen im kleinen Becken infiltriert (Stelzner, 1995 und Stelzner et al., 2009a). Dieses Phänomen konnte in den vorliegenden Daten allein für die vom Lokalrezidiv infiltrierten Organe nachgewiesen werden, weil sich die genaue Lokalisation des Primarius in der Topographie des Rektums aus den vorliegenden Operations- und Pathologiebefunden nur für 8 der 14 Patienten suffizient rekonstruieren ließ. Da 4 der 8 Primärtumore in der dorsalen, einer in der ventralen und 3 in der lateralen Wand des Rektums lokalisiert waren, konnte dabei ein den Erkenntnissen Stelzners entsprechendes Bild nicht gezeichnet werden (Stelzner, 1995). Eindeutigere Ergebnisse zeigte die Auswertung der PET/CT-Datensätze in der Frage der vom Rezidiv betroffenen Organe im kleinen Becken. So zeigte sich bei 6 von 14 Patienten eine tumoröse Invasion von Vagina- und Uterusstrukturen bzw. ein Befall der Prostata und der Samenblasen. Genauso häufig konnte mittels der PET/CT eine Infiltration des Os sacrum durch das Rezidivtumorgewebe beobachtet werden. Lediglich in einem Fall befiel der Rückfall die laterale Beckenwand.

Die lymphatische Metastasierung des Rektumkarzinoms findet, nach Stelzner, nur auf einem von 11 möglichen Wegen, nämlich auf der viszeralen Hauptmetastasenstraße, statt (Stelzner und Ruhlmann, 2001b und Stelzner et al., 2009a). Dass diese Theorie anhand des vorliegenden Patientenkollektivs nicht ganz zweifelsfrei bestätigt werden kann, liegt zum einen in der geringen Patientenanzahl mit insgesamt wenigen vorhandenen Lymphknotenmetastasen begründet. Zum anderen wurde die, nach Stelzners Überzeugung, abnorme inguinale Lymphknotenmetastasierung bei 2 der 14 Patienten beobachtet (Stelzner et al., 2009b). In einem Fall trat diese nach einem sehr tief sitzenden Primarius des Rektumkarzinoms auf. Dass gerade bei sehr aboral lokalisierten Tumoren des Rektums eine Filiarisierung in die inguinalen, und damit dem somatischen Menschen zugehörigen, Lymphknoten in seltenen Fällen zu beobachten ist, ist aus den Veröffentlichungen Stelzners bekannt (Stelzner, 1989). Eine weitere Patientin präsentierte eine mittels der PET/CT detektierte inguinale Lymphknotenmetastase, welche nach der Auswertung der Krankengeschichte ebenfalls nicht im Kontrast zu den Aussagen Stelzners steht. Aus der Anamnese der Patientin ist zu entnehmen, dass bereits mehrere Lokalrezidive vor der in die Auswertung aufgenommenen PET/CT-Untersuchung vorgelegen haben, welche jeweils operativ reseziert worden waren. Bei dieser Patientin könnten die mehrmaligen operativen Interventionen im kleinen Becken die Zerstörung vieler viszeraler Lymphabflusswege bedingt haben, was, nach

Stelzner, ein abnormes Metastasierungsmuster begründen kann (Stelzner, 1989 und Stelzner und Ruhlmann, 2001b). Daraus resultierten bei der Patientin Lymphödeme der unteren Extremitäten, welche bei der regelhaften viszeralen Metastasierung unbekannt sind (Stelzner et al., 2009a). Ein weiterer Fall einer Lymphknotenmetastasierung scheint auf den ersten Blick ebenfalls nicht zu Stelznerns Postulat der ausschließlich viszeralen Metastasierung von Rektumkarzinomen zu passen (Stelzner et al., 2009a). Bei einem Patienten wurde nach der kurativen Rektumextirpation ein Anus praeter angelegt. Im Zuge des Restagings wies die PET/CT eine Lymphknotenmetastase im Bindegewebe der Bauchwand im Bereich der AP-Ausleitung nach. Hier kann davon ausgegangen werden, dass eine im Zuge der primären Radikaloperation nicht entfernte, weit kranial des Primarius gelegene, möglicherweise mikroskopisch große und damit einer Palpation entgangene, Lymphknotenmetastase mit dem proximalen Darmabsetzungsrand an der Bauchwand fixiert und dort bis zur Detektion durch die PET/CT gewachsen war. Mit dieser Erklärung steht der Kasus nicht mehr im Widerspruch zu Stelznerns Theorien (Stelzner, 1996 und Stelzner und Ruhlmann, 2001b).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass anhand des untersuchten Kollektivs die von Stelzner formulierten Thesen über die Wachstumscharakteristika von lokalen Rezidiven rektaler Karzinome bestätigt werden. Aufgrund des geringen Patientenumfangs auf der einen Seite und der fehlenden Eindeutigkeit der daraus resultierenden Daten auf der anderen Seite können Stelznerns Forschungsergebnisse zur ausschließlich viszeralen Metastasierung rektaler Karzinome nicht zweifelsfrei untermauert werden. Es kann jedoch notiert werden, dass die beiden Fälle der somatischen Metastasierung im vorliegenden Datensatz diesen Theorien nicht grundsätzlich entgegenstehen. Weitere PET/CT-Studien mit größeren Patientenkollektiven müssen zum Inhalt haben, ein klares Bild des Sachverhaltes zu zeichnen.

#### **4.4 Analyse des Einflusses der PET/CT auf den Therapieverlauf bei kolorektalem Karzinom**

Ein „großer“ Einfluss der PET/CT auf die weitere Therapieplanung von an einem kolorektalen Karzinom erkrankten Patienten konnte in der vorliegenden Studie bei 29 % der 101 Patienten, ein „mittlerer“ bei 13 %, ein „geringer“ bei 54 %, und „kein“ Einfluss bei 4 % der Patienten nachgewiesen werden. Daraus ergibt sich, dass die PET/CT in der Summe der Werte aus den Gruppen mit „mittlerem“ und mit „großem“ Einfluss in 42 % der Fälle wertvolle Zusatzinformationen zum Staging liefern konnte.



Die publizierten Daten von Scott et al., 2008 zum Einfluss der PET/CT auf die weitere Therapieplanung bei Patienten mit einem kolorektalen Karzinom bestätigen die Zahlen der vorliegenden Studie. In ihrem Kollektiv wurde für 42 % der Patienten ein „großer“ Einfluss, für 5 % ein „mittlerer“ Einfluss, für 45 % ein „geringer“ und für 8 % „kein“ Einfluss auf den weiteren Therapieentscheid beobachtet.

Ähnliche Forschungsergebnisse können weiterhin in der Literatur gefunden werden. Eine schweizerische Studie verglich die Staging-Qualität einer PET/CT-Installation mit einem allein CT-basierendem Staging. Hier konnte die PET/CT in 72 % der Fälle zusätzliche Staging-Informationen im Vergleich zum Standard-Staging liefern, was in 23 % der Fälle zu einer Änderung des Behandlungsregimes, vor allem in der Therapie von Lebermetastasen, führte (Soyka et al., 2008). Diese Daten decken sich auf den ersten Blick nur mit den Erkenntnissen zur Anzahl der Änderungen des Behandlungsregimes aus der vorliegenden Studie, die tatsächliche Übereinstimmung der Studien in der Frage der erhobenen Zusatzinformationen wird weiter unten erläutert.

Im Vergleich zu den Zahlen von Soyka et al., 2008, die für 23 % ihrer Patienten eine grundsätzliche Änderung des Therapieschemas durch den PET/CT-Einsatz nachwiesen, resultierte aus der vorliegenden Studie für 29 % der Patienten aus der PET/CT-Untersuchung ein „großer“ Einfluss und führte eine grundlegende Modulation des formulierten Therapieziels herbei. In der Mehrzahl der Fälle (20 der 29 Patienten, bzw. 20 % aller Patienten) musste auf eine kurative Resektion der im konventionellem Staging detektierten Läsionen aufgrund zusätzlich mittels der PET/CT nachgewiesenen Tumormanifestationen verzichtet werden. Stattdessen wurde in diesen Fällen eine Therapie, die statt heilendem, nur noch lindernden Charakter besitzt, eingeleitet. Als positiv ist anzumerken, dass diesen Patienten ein operativer Eingriff mit nicht unerheblicher Morbidität und Mortalität erspart werden konnte. Diese Angaben decken sich mit den Zahlen von Scott et al., 2008, die bei 21 % ihrer Patienten durch die Verwendung der PET/CT im Restaging die Modifikation einer kurativen Therapie in ein palliatives Behandlungsschema induzierte. Bei einem Drittel der Patienten (9 von 29, bzw. 9 % aller Patienten), bei denen das PET/CT-Ergebnis „großen“ Einfluss auf die Therapie hatte, konnte eine nach dem konventionellem Staging als palliativ eingeschätzte Behandlungssituation in eine kurative Behandlungsstrategie geändert werden. Der PET/CT-Scan konnte entweder den Grund eines unklaren Tumormarkeranstiegs bildgebend nachweisen, so dass eine Resektion der Läsion

eingeleitet wurde oder eine chemo- oder strahlentherapieinduzierte Tumorregression, die von der PET/CT bildgebend erfasst wurde, eröffnete die Chance auf eine kurative Resektion. Im Vergleich dazu konnten Scott et al., 2008 dies ihren Patienten nur in 2 % der Fälle ermöglichen.

Dass die Daten von Soyka et al., 2008 in 72 % der Fälle einen Informationsgewinn für das Staging mittels PET/CT gegenüber einem Standard-Staging nachweisen und damit auf den ersten Blick erheblich von den Angaben der vorliegenden Studie von 42 % abweichen, liegt darin begründet, dass in der vorliegenden Arbeit der mittels PET/CT-Daten geführte Ausschluss einer weiteren Fernmetastasierung bei solitären Leber- bzw. Lungenmetastasen lediglich als „geringer Einfluss“ der PET/CT auf die Therapieplanung gewertet wurde. Es wurde davon ausgegangen, dass prinzipiell bei jeder solitären Leber- oder Lungenmetastasierung eine operative Sanierung angestrebt wird, da gezeigt werden konnte, dass sowohl für Leber- als auch für Lungenmetastasen eine Resektion in kurativer Absicht möglich ist (Inoue et al., 2004). Wenn diese Überlegung positiv in die Ermittlung eines Informationsgewinns durch die PET/CT-Untersuchung einfließt, resultieren die folgenden Ergebnisse. Bei insgesamt 32 Patienten wurde die PET/CT eingesetzt, um eine Bestätigung für die Möglichkeit einer kurativ intendierten Resektion einer solitären Leber- oder Lungenmetastasierung zu erhalten. Bei 24 der 32 Patienten, dies entspricht 23 % aller Patienten im untersuchten Kollektiv, konnte durch den Einsatz der PET/CT, nach dem heutigen Stand der Technik, der sicherste Nachweis einer fehlenden, weiteren Fernmetastasierung erbracht werden und eine kurativ intendierte Resektion der vorhandenen Metastasen durchgeführt werden. Legt man der Diskussion zu Grunde, dass auch bei diesen 24 Patienten die PET/CT eine Zusatzinformation im Vergleich zum Standard-Staging erbrachte, ergeben sich für insgesamt 64 % der Patienten des Gesamtkollektivs Zusatzinformation durch den PET/CT-Scan. Diese Zahl ist vergleichbar mit den Angaben von Soyka et al., 2008, die der PET/CT für 72 % der Patienten mit Verdacht auf ein Rezidiv des kolorektalen Karzinoms einen Informationsgewinn bescheinigen.

Bei 11 (34 %) Patienten der 32 Patienten erfolgte durch den Einsatz der PET/CT zum Ausschluss einer weiteren Fernmetastasierung bei resektabler Leber- bzw. Lungenmetastasierung eine Modifikation des Therapieplans. Bei 5 (16 %) der 32 Patienten wurde der Metastasektomie eine neoadjuvante Chemotherapie vorgeschaltet, hier hatte das PET/CT-Ergebnis einen „mittleren“ Einfluss auf den Therapieentscheid. Bei 6 (19 %) der 32 Patienten mit vermeintlich solitären Leber- bzw. Lungenmetastasen hatte die PET/CT „großen“ Einfluss auf das weitere

Therapieregime, indem mit Hilfe des Scans eine disseminierte Tumoraussaat nachgewiesen werden konnte und das zuvor geplante Therapiekonzept einer kurativen Resektion zu Gunsten eines palliativen Therapieziels aufgegeben werden musste. Bei 2 (6 %) von 32 Patienten führten falsche PET/CT-Befunde dazu, dass kein Einfluss des PET/CT-Scans auf die weitere Therapie resultierte. Für das untersuchte Kollektiv konnte so in der Frage der Resektabilität von Leber- oder Lungenmetastasen durch den Einsatz der PET/CT in 34 % der Fälle eine Änderung der Therapie initiiert werden.

Diese in der vorliegenden Arbeit ermittelte Zahl liegt in der Ergebnisspannbreite der zu dieser Frage vorhandenen Literatur. Die vorläufigen Ergebnisse einer prospektiven Studie von Grassetto et al., 2010 mit 43 an verschiedenen Tumorentitäten (42 % der Patienten litten an einem kolorektalen Karzinom) erkrankten Patienten ergaben für die Evaluation einer resektablen, scheinbar solitären Lebermetastasierung eine Therapieänderung durch den Einsatz der PET/CT bei 12 Patienten (28 %), was in einer signifikanten Verbesserung des Outcome der Patienten resultierte. Im Kollektiv von Selzner et al., 2004 konnte bei 16 Patienten (21 %) eine Änderung des Therapieschemas durch den Einsatz der PET/CT in der Evaluierung einer hepatischen Metastasierung initiiert werden. Eine britische Studie aus dem Jahr 2007 mit 131 Patienten, von denen 44 % an einem kolorektalen Karzinom erkrankt waren, verglich das Staging mittels CT mit einem PET/CT-basierten Staging bei potenziell resektabler hepatischer Filiarisierung. Es konnte in 25 % der Fälle eine Therapieänderung durch den Einsatz der PET/CT dokumentiert werden (Chua et al., 2007). Nach den Ergebnissen der prospektiven Studie von Scott et al., 2008 kann die PET/CT bei bis zu 49 % der Patienten mit scheinbar solitärer, resektabler Leber- und Lungenmetastasierung eine Änderung des Therapiekonzeptes herbeiführen, wohingegen dies im Patientenkollektiv von Kong et al., 2008 zur gleichen Fragestellung nur in 17 % der Fälle zutraf.

Beim kritischen Vergleich dieser Arbeiten ist zu beachten, dass ein geringerer Prozentsatz an Therapieänderungen aufgrund der PET/CT-Scans nicht durch geringere Qualitäten der PET/CT ausgelöst wird, sondern durch die Variabilität der Patientenkollektive bedingt ist. So können die Anteile von Patienten mit zusätzlichen Metastasenmanifestationen zu den resektablen Leber- bzw. Lungenmetastasen unterschiedlich groß sein, so dass prozentual mehr Patienten auf der Basis der PET/CT-Bilder eine palliative Therapie empfohlen werden muss. Es wäre im Gegensatz auch denkbar, dass in einem Kollektiv korrekterweise keiner der Patienten in der PET/CT eine

zusätzliche Fernmetastasierung aufweist und so in keinem Fall eine Änderung des primär kurativ intendierten Behandlungskonzeptes erfolgen muss.

Die Frage, ob eine kurative oder palliative Behandlungssituation bei vorhandener Leber- oder Lungenmetastasierung vorliegt, kann die PET/CT besser als jedes andere bildgebende Verfahren suffizient beantworten und damit die Lebensqualität der Betroffenen erhöhen. Dass sich aus einem PET/CT-basierten Restaging auch finanzielle Vorteile ziehen lassen, bestätigt die französische Studie von Lejeune et al., 2005 in Form einer fiktiven Kosten-Modellrechnung. Sie belegen, dass durch die Zusatzinformationen durch den Einsatz der PET und der CT gegenüber der CT allein bei Patienten mit resektabler Lebermetastasierung in 6,1 % der Fälle auf eine Laparotomie verzichtet werden konnte und die Behandlungskosten einer hepatischen Filiarisierung um 13 % gesenkt werden können. Das Modell einer amerikanischen Arbeitsgruppe hält eine Kostenreduktion um 24 % in der Behandlung der Patienten mit einem hepatisch metastasiertem kolorektalen Karzinom durch den Einsatz der PET-Technologie für realistisch (Zubeldia et al., 2005). Da diese Arbeiten sich allein auf die Verwendung der PET beziehen, kann davon ausgegangen werden, dass auf der Basis der nachgewiesenermaßen höheren diagnostischen Qualität der PET/CT im Vergleich zur PET weitere Kosteneinsparungen möglich sind. Resultierend kann auf lange Sicht durch den Einsatz der PET/CT bei dieser Gruppe der an einem kolorektalen Karzinom erkrankten Patienten im Gesundheitssystem finanzielle Ressourcen freigesetzt werden, so dass der Einsatz der PET/CT-Bildgebung in dieser Fragestellung flächendeckend wünschenswert wäre.

Abschließend ist zu notieren, dass die erhobenen Daten dieser Arbeit, in Übereinstimmung mit den bereits publizierten Zahlen, der PET/CT eine gute Eignung für den Nachweis von Metastasen des kolorektalen Karzinoms bescheinigen. Besonders in der Frage der kurativen Resektion von solitären Leber- und Lungenmetastasen kommt der PET/CT eine sowohl klinische als auch betriebswirtschaftlich herausragende Bedeutung zu. Gegenstand folgender Studien muss sein, die Qualitäten der PET/CT weiter wissenschaftlich zu untermauern und damit den flächendeckenden Einsatz der PET/CT auch in anderen Fragestellungen rund um das kolorektale Karzinom voranzutreiben.

## 5 Zusammenfassung

Das kolorektale Karzinom trägt nach wie vor weltweit erheblich zu Morbidität und Mortalität der Bevölkerung bei. Die PET/CT kann für diese Patienten, als Kombination einer funktionell-metabolischen und morphologischen Bildgebung, einen wertvollen Beitrag zur Detektion von Tumormanifestationen leisten.

Die bekannten technischen Limitationen der PET/CT für sehr kleine und mobile Metastasen eines kolorektalen Karzinoms, z.B. im Bereich der Lunge und des Darms, und die fehlende Spezifität der  $^{18}\text{F}$ -FDG-Akkumulation für allein maligne Gewebe, führten in der vorliegenden Studie zu einer je nach untersuchtem Gewebe individuellen Reduktion der PET/CT-Qualität. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass ihr Einsatz für den Patienten von großem Nutzen ist, wenn diese Limitationen bei der Befundung der PET/CT-Datensätze berücksichtigt werden und die Kenntnis der in speziellen Fragestellungen der PET/CT überlegenen bildgebenden Verfahren konstruktiv eingesetzt wird.

Besonders in der Frage der Resektabilität von fraglich singulären Leber- und Lungenmetastasen und in der Dignitätsklärung von präsakralen Gewebemassen nach kurativer Rektumkarzinomresektion konnte die PET/CT im vorliegenden Patientengut in vielen Fällen Zusatzinformationen liefern und bei nicht wenigen Patienten positiven Einfluss auf die weitere Therapieplanung nehmen. Eine weitere Verbreitung der PET/CT-Bildgebung ist in diesen Sachverhalten anzustreben.

Große Teile der von Stelzner geführten Argumentation zu den Wachstumscharakteristika von Lokalrezidiven konnten mithilfe der ausgewerteten PET/CT-Scans bestätigt werden. Allein in der Frage der ausschließlich viszeralen lymphogenen Metastasierung von Rektumkarzinomen waren in der vorliegenden Untersuchung aufgrund des geringen Patientenumfangs keine verlässlichen Schlüsse zu ziehen. Dazu müssen die Ergebnisse größerer Studien abgewartet werden.

## 6 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: UICC-TNM-Dukes-Klassifikation kolorektaler Karzinome (modifiziert nach Sobin et al., 2009) .....	13
Tab. 2: Mit der PET/CT auf Metastasen eines kolorektalen Karzinoms untersuchte Gewebe .....	41
Tab. 3: Einfluss des PET/CT-Ergebnisses auf die weitere Therapieplanung .....	42
Tab. 4: Ergebnisse Subgruppe 1: Lebergewebe .....	45
Tab. 5: Ergebnisse Subgruppe 2: Lymphknotengewebe .....	46
Tab. 6: Ergebnisse Subgruppe 3: Lungengewebe .....	47
Tab. 7: Ergebnisse Subgruppe 4: Darmgewebe und weitere Fernmetastasen .....	48
Tab. 8: Ergebnisse Gruppe 5: Lokalrezidive von Rektumkarzinomen .....	49
Tab. 9: Höhenlokalisierung der primären Rektumkarzinome .....	51
Tab. 10: primäres Tumorstadium der Rektumkarzinomrezidive .....	51
Tab. 11: Lage des Primarius in der Anatomie des Rektums .....	52
Tab. 12: Entstehungszeitpunkt der Lokalrezidive nach kurativ intendierter Operation .....	52
Tab. 13: Anzahl der soliden Anteile der Rektumkarzinomrezidive im kleinen Becken .....	53
Tab. 14: Lage des Rektumkarzinomrezidivs im kleinen Becken .....	53
Tab. 15: Infiltration des Rezidivs in die Strukturen des kleinen Beckens .....	54
Tab. 16: Einfluss des PET/CT-Befundes auf die weitere Therapie .....	55

## 7 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: 64-jähriger Patient, PET/CT-Bilder eines falsch-positiven Kolonkarzinom-

lokalrezidivs ..... 59

Abb. 2: 57-jährige Patientin, PET/CT-Bilder einer falsch-negativen Lungenmetastase ..... 60

Abb. 3: 67-jähriger Patient, PET/CT-Bilder einer falsch-negativen Lebermetastase ..... 62

Abb. 4: 71-jähriger Patient, PET/CT-Bilder einer falsch-negativen Lebermetastase ..... 63

Abb. 5: 68-jähriger Patient, PET/CT-Bilder eines falsch-positiven Lebermetastasenrezidivs ..... 65

Abb. 6: 63-jähriger Patient, PET/CT-Bilder einer falsch-positiven Lungenmetastase ..... 70

Abb. 7: 53-jähriger Patient, PET/CT-Bilder einer falsch-positiven Lungenmetastase ..... 73

Abb. 8: 65-jähriger Patient, PET/CT-Bilder einer falsch-positiven Milzmetastase..... 76

Abb. 9: 48-jähriger Patient. PET/CT-Bilder eines falsch-positiven Rektumkarzinom-

lokalrezidivs ..... 80

Abb. 10: 59-jähriger Patient. PET/CT-Bilder eines Rektumkarzinomlokalrezidivs..... 86

## 8 Literaturverzeichnis

Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995; 345: 939-944

Abulafi AM, Williams NS. Local recurrence of colorectal cancer: the problem, mechanisms, management and adjuvant therapy. *Br J Surg* 1994; 81: 7-19

Allen-Auerbach M, Yeom K, Park J, Phelps M, Czernin J. Standard PET/CT of the chest during shallow breathing is inadequate for comprehensive staging of lung cancer. *J Nucl Med* 2006; 47: 298-301

Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Zaninelli M, Clingan P, Bridgewater J, Tabah-Fisch I, de Gramont A. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343-2351

Andreola S, Leo E, Belli F, Lavarino C, Bufalino R, Tomasic G, Baldini MT, Valvo F, Navarra P, Lombardi F. Distal intramural spread in adenocarcinoma of the lower third of the rectum treated with total rectal resection and coloanal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 25-29

Antoch G, Freudenberg LS, Beyer T, Bockisch A, Debatin JF. To enhance or not to enhance? 18F-FDG and CT contrast agents in dual-modality 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2004a; 45 Suppl 1: 56S-65S

Antoch G, Freudenberg LS, Stattaus J, Jentzen W, Mueller SP, Debatin JF, Bockisch A. Whole-body positron emission tomography-CT: optimized CT using oral and IV contrast materials. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 1555-1560

Antoch G, Saoudi N, Kuehl H, Dahmen G, Mueller SP, Beyer T, Bockisch A, Debatin JF, Freudenberg LS. Accuracy of whole-body dual-modality fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) for tumor staging in solid tumors: comparison with CT and PET. *J Clin Oncol* 2004b; 22: 4357-4368

Antoch G, Stattaus J, Nemat AT, Marnitz S, Beyer T, Kuehl H, Bockisch A, Debatin JF, Freudenberg LS. Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging. *Radiology* 2003; 229: 526-533

Aukema TS, Valdes Olmos RA, Klomp HM, Teertstra HJ, Belderbos JS, Vogel WV, Baas P, Burgers SA, van den Heuvel MM. Evaluation of (18)F-FDG PET-CT for differentiation of pulmonary pathology in an approach of outpatient fast track assessment. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 1226-1230

Bar-Shalom R, Valdivia AY, Blafox MD. PET imaging in oncology. *Semin Nucl Med* 2000; 30: 150-185



Barillari P, Ramacciato G, De Angelis R, Gozzo P, Indinnimeo M, Valabrega S, Aurello P, Fegiz G. Effect of preoperative colonoscopy on the incidence of synchronous and metachronous neoplasms. *Acta Chir Scand* 1990; 156: 163-166

Basu S, Chryssikos T, Moghadam-Kia S, Zhuang H, Torigian DA, Alavi A. Positron emission tomography as a diagnostic tool in infection: present role and future possibilities. *Semin Nucl Med* 2009; 39: 36-51

Batzler WU, Giersiepen K, Hentschel S, Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Kieschke J, Kraywinkel K, Meyer M, Stabenow R, Stegmaier C, Bertz J, Haberland J, Wolf U. Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. Berlin: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2008

Bautz W, Kalender W. [Godfrey N. Hounsfield and his influence on radiology]. *Radiologe* 2005; 45: 350-355

Belhocine T, Spaepen K, Dusart M, Castaigne C, Muylle K, Bourgeois P, Bourgeois D, Dierickx L, Flamen P. 18FDG PET in oncology: the best and the worst (Review). *Int J Oncol* 2006; 28: 1249-1261

Bellomi M, Rizzo S, Travaini LL, Bazzi L, Trifiro G, Zampino MG, Radice D, Paganelli G. Role of multidetector CT and FDG-PET/CT in the diagnosis of local and distant recurrence of resected rectal cancer. *Radiol Med* 2007; 112: 681-690

Ben-Haim S, Ell P. 18F-FDG PET and PET/CT in the evaluation of cancer treatment response. *J Nucl Med* 2009; 50: 88-99

Berry JD, Cook GJ. Positron emission tomography in oncology. *Br Med Bull* 2006; 79-80: 171-186

Beyer T, Antoch G, Blodgett T, Freudenberg LF, Akhurst T, Mueller S. Dual-modality PET/CT imaging: the effect of respiratory motion on combined image quality in clinical oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 588-596

Beyer T, Antoch G, Muller S, Egelhof T, Freudenberg LS, Debatin J, Bockisch A. Acquisition protocol considerations for combined PET/CT imaging. *J Nucl Med* 2004; 45 Suppl 1: 25S-35S

Beyer T, Tellmann L, Nickel I, Pietrzyk U. On the use of positioning aids to reduce misregistration in the head and neck in whole-body PET/CT studies. *J Nucl Med* 2005; 46: 596-602

Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, Jerin J, Young J, Byars L, Nutt R. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med* 2000; 41: 1369-1379

Biersack HJ. [Evaluation of PET-CT: product safety, clinical usefulness, reimbursement in Germany and the USA]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2009; 52: 594-600

Blodgett TM, McCook BM, Federle MP. Positron emission tomography/computed tomography: protocol issues and options. *Semin Nucl Med* 2006; 36: 157-168

Böcker W. Makroskopische und Mikroskopische Anatomie des Darmes. in: Böcker W, Denk H, Heitz PU, eds. *Pathologie*. München: Elsevier GmbH; 2004: 742-744

Bockisch A, Beyer T, Antoch G, Freudenberg LS, Kuhl H, Debatin JF, Muller SP. Positron emission tomography/computed tomography--imaging protocols, artifacts, and pitfalls. *Mol Imaging Biol* 2004a; 6: 188-199

Bockisch A, Beyer T, Antoch G, Veit P, Muller S, Pink R, Rosenbaum S, Kuhl H. [Principles of PET/CT and clinical application]. *Radiologe* 2004b; 44: 1045-1054

Bokey EL, Chapuis PH, Dent OF, Newland RC, Koorey SG, Zelas PJ, Stewart PJ. Factors affecting survival after excision of the rectum for cancer: a multivariate analysis. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 3-10

Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Buscombe J, Chatal JF, Maffioli L, Moncayo R, Mortelmans L, Reske SN. FDG-PET: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: BP115-124

Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier JC. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114-1123

Brix G, Beyer T. PET/CT: dose-escalated image fusion? *Nuklearmedizin* 2005a; 44 Suppl 1: S51-57

Brix G, Lechel U, Glatting G, Ziegler SI, Munzing W, Muller SP, Beyer T. Radiation exposure of patients undergoing whole-body dual-modality 18F-FDG PET/CT examinations. *J Nucl Med* 2005b; 46: 608-613

Bryant AS, Cerfolio RJ. The maximum standardized uptake values on integrated FDG-PET/CT is useful in differentiating benign from malignant pulmonary nodules. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1016-1020

Bulow S, Christensen IJ, Harling H, Kronborg O, Fenger C, Nielsen HJ. Recurrence and survival after mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2003; 90: 974-980

Bybel B, Brunken RC, Shah SN, Wu G, Turbiner E, Neumann DR. PET and PET/CT imaging: what clinicians need to know. *Cleve Clin J Med* 2006; 73: 1075-1087

Capirci C, Rampin L, Erba PA, Galeotti F, Crepaldi G, Banti E, Gava M, Fanti S, Mariani G, Muzzio PC, Rubello D. Sequential FDG-PET/CT reliably predicts response of locally advanced rectal cancer to neo-adjuvant chemo-radiation therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1583-1593

Chang CY, Tzao C, Lee SC, Cheng CY, Liu CH, Huang WS, Ku CH, Lee JK, Oliver Wong CY. Incremental value of integrated FDG-PET/CT in evaluating indeterminate solitary pulmonary nodule for malignancy. *Mol Imaging Biol* 2010; 12: 204-209

Chapman MA, Buckley D, Henson DB, Armitage NC. Preoperative carcinoembryonic antigen is related to tumour stage and long-term survival in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998; 78: 1346-1349

Chua SC, Groves AM, Kayani I, Menezes L, Gacinovic S, Du Y, Bomanji JB, Ell PJ. The impact of 18F-FDG PET/CT in patients with liver metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1906-1914

Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, Barcherini S, Crespi M. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut* 2001; 48: 812-815

Cohade C, Wahl RL. Applications of positron emission tomography/computed tomography image fusion in clinical positron emission tomography-clinical use, interpretation methods, diagnostic improvements. *Semin Nucl Med* 2003; 33: 228-237

Cook GJ, Fogelman I, Maisey MN. Normal physiological and benign pathological variants of 18-fluoro-2-deoxyglucose positron-emission tomography scanning: potential for error in interpretation. *Semin Nucl Med* 1996; 26: 308-314

Cook GJ, Wegner EA, Fogelman I. Pitfalls and artifacts in 18FDG PET and PET/CT oncologic imaging. *Semin Nucl Med* 2004; 34: 122-133

Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem E. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337-345

Czernin J, Allen-Auerbach M, Schelbert HR. Improvements in cancer staging with PET/CT: literature-based evidence as of September 2006. *J Nucl Med* 2007; 48 Suppl 1: 78S-88S

de Geus-Oei LF, van Laarhoven HW, Visser EP, Hermsen R, van Hoorn BA, Kamm YJ, Krabbe PF, Corstens FH, Punt CJ, Oyen WJ. Chemotherapy response evaluation with FDG-PET in patients with colorectal cancer. *Ann Oncol* 2008; 19: 348-352

Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, Brown ML, Royal HD, Siegel BA, Townsend DW, Berland LL, Parker JA, Hubner K, Stabin MG, Zubal G, Kachelriess M, Cronin V, Holbrook S. Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0. *J Nucl Med* 2006; 47: 885-895

Deslauriers J, Gregoire J. Clinical and surgical staging of non-small cell lung cancer. *Chest* 2000; 117: 96S-103S

Dirisamer A, Halpern BS, Flory D, Wolf F, Beheshti M, Mayerhoefer ME, Langsteger W. Performance of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in the staging and restaging of colorectal cancer: comparison with PET and enhanced CT. *Eur J Radiol* 2009; 73: 324-328

Drenckhahn D. Dickdarm. in: Benninghoff A, Drenckhahn D, eds. *Anatomie Band 1*. München: Urban&Fischer in Elsevier; 2008: 684-696

Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, Hansson L, Klapdor R, Lamerz R, Nilsson O, Sturgeon C, Topolcan O. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer* 2003; 39: 718-727

Dukes C. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol* 1932; 35: 323-332

Elstrom RL, Leonard JP, Coleman M, Brown RK. Combined PET and low-dose, noncontrast CT scanning obviates the need for additional diagnostic contrast-enhanced CT scans in patients undergoing staging or restaging for lymphoma. *Ann Oncol* 2008; 19: 1770-1773

Endo K, Oriuchi N, Higuchi T, Iida Y, Hanaoka H, Miyakubo M, Ishikita T, Koyama K. PET and PET/CT using 18F-FDG in the diagnosis and management of cancer patients. *Int J Clin Oncol* 2006; 11: 286-296

Engel H, Steinert H, Buck A, Berthold T, Huch Boni RA, von Schulthess GK. Whole-body PET: physiological and artifactual fluorodeoxyglucose accumulations. *J Nucl Med* 1996; 37: 441-446

Even-Sapir E, Parag Y, Lerman H, Gutman M, Levine C, Rabau M, Figer A, Metser U. Detection of recurrence in patients with rectal cancer: PET/CT after abdominoperineal or anterior resection. *Radiology* 2004; 232: 815-822

Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-767

Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH, Dent O, Gathright B, Hardcastle JD, Hermanek P, Jass JR, Newland RC. Clinicopathological staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6: 325-344

Fischer BM, Olsen MW, Ley CD, Klausen TL, Mortensen J, Hojgaard L, Kristjansen PE. How few cancer cells can be detected by positron emission tomography? A frequent question addressed by an in vitro study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 697-702

Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH, Coleman RE, Wahl R, Paschold JC, Avril N, Einhorn LH, Suh WW, Samson D, Delbeke D, Gorman M, Shields AF. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med* 2008; 49: 480-508

Flohr T, Ohnesorge B, Schaller S. [Current status and future potentials of multislice computed tomography]. *Radiologe* 2004; 44: 113-120

Francini G, Petrioli R, Lorenzini L, Mancini S, Armenio S, Tanzini G, Marsili S, Aquino A, Marzocca G, Civitelli S, et al. Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Gastroenterology* 1994; 106: 899-906

Fritsch H, Kuhnel W, Stelzner F. Entwicklung und klinische Anatomie der Adventitia recti. Bedeutung für die Radikaloperation eines Mastdarmkrebses. *Langenbecks Arch Chir* 1996; 381: 237-243

Gearhart SL, Frassica D, Rosen R, Choti M, Schulick R, Wahl R. Improved staging with pretreatment positron emission tomography/computed tomography in low rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 397-404

Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouche O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, Untereiner M, Leduc B, Francois E, Maurel J, Seitz JF, Buecher B, Mackiewicz R, Ducreux M, Bedenne L. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4620-4625

Goerres GW, Burger C, Kamel E, Seifert B, Kaim AH, Buck A, Buehler TC, Von Schulthess GK. Respiration-induced attenuation artifact at PET/CT: technical considerations. *Radiology* 2003; 226: 906-910

Goligher JC. Surgery of the anus, rectum and colon. in. London, 1984: 774

Gollub MJ, Hong R, Sarasohn DM, Akhurst T. Limitations of CT during PET/CT. *J Nucl Med* 2007; 48: 1583-1591

Grassetto G, Fornasiero A, Bonciarelli G, Banti E, Rampin L, Marzola MC, Massaro A, Galeotti F, Del Favero G, Pasini F, Minicozzi AM, Al-Nahhas A, Cordiano C, Rubello D. Additional value of FDG-PET/CT in management of "solitary" liver metastases: preliminary results of a prospective multicenter study. *Mol Imaging Biol* 2010; 12: 139-144

Gupta NC, Graeber GM, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in evaluation of small (<1 cm), intermediate (1 to 3 cm), and large (>3 cm) lymph node lesions. *Chest* 2000; 117: 773-778

Ha JM, Jeong SY, Seo YS, Kwon SY, Chong A, Oh JR, Song HC, Bom HS, Min JJ. Incidental focal F-18 FDG accumulation in lung parenchyma without abnormal CT findings. *Ann Nucl Med* 2009; 23: 599-603

Hamilton SR, Aaltonen LA. Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System. in: World Health Organisation Classification of Tumors. Lyon: IARC Press; 2000: 101-118

Hermanek P, Jr., Wiebelt H, Riedl S, Staimmer D, Hermanek P. [Long-term results of surgical therapy of colon cancer. Results of the Colorectal Cancer Study Group]. *Chirurg* 1994; 65: 287-297

Hermann RM, Liersch T, Sahlmann CO, Meller B, Meller J. FDG-PET und FDG-PET/CT: Möglicher Stellenwert im Rahmen der Strahlentherapie des Rektumkarzinoms. *Der Nuklearmediziner* 2008; 31: 65-68

Herold G. Maligne Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes. in: *Innere Medizin* 2011. Köln: Selbstverl.; 2011: 245-257

Heusner TA, Stahl A, Kögel S, Baumeister R, Bockisch A, Forsting M, Antoch G. Rektale und anale FDG-Aufnahme in der PET/CT: Was ist noch normal? *Fortschr Röntgenstr* 2008; 180: 85-92

Holzel D, Eckel R, Engel J. [Colorectal cancer metastasis. Frequency, prognosis, and consequences]. *Chirurg* 2009; 80: 331-340

Hunerbein M. Endorectal ultrasound in rectal cancer. *Colorectal Dis* 2003; 5: 402-405

Inoue M, Ohta M, Iuchi K, Matsumura A, Ideguchi K, Yasumitsu T, Nakagawa K, Fukuhara K, Maeda H, Takeda S, Minami M, Ohno Y, Matsuda H. Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 238-244

Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007; 50: 113-130

Joyce DL, Wahl RL, Patel PV, Schulick RD, Gearhart SL, Choti MA. Preoperative positron emission tomography to evaluate potentially resectable hepatic colorectal metastases. *Arch Surg* 2006; 141: 1220-1226; discussion 1227

Juergens KU, Weckesser M, Stegger L, Franzius C, Beetz M, Schober O, Heindel W, Wormanns D. Tumor staging using whole-body high-resolution 16-channel PET-CT: does additional low-dose chest CT in inspiration improve the detection of solitary pulmonary nodules? *Eur Radiol* 2006; 16: 1131-1137

Kalender WA. [Basics and techniques of spiral CT]. *Radiologe* 1999; 39: 809-819

Kalender WA. Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen. in: *Computertomographie*. Erlangen: Publicis Corporate Publishing; 2006a: 14-78

Kalender WA. X-ray computed tomography. *Phys Med Biol* 2006b; 51: R29-43

Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW, van de Velde CJ. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-646

Kapoor V, McCook BM, Torok FS. An introduction to PET-CT imaging. *Radiographics* 2004; 24: 523-543

Kau T, Reinprecht P, Eicher W, Lind P, Starlinger M, Hausegger KA. FDG PET/CT in the detection of recurrent rectal cancer. *Int Surg* 2009; 94: 315-324

- Kauffmann GW, Moser E, Sauer R, Kauffmann-Moser-Sauer. Physikalische Grundlagen der Radiologie. in: Radiologie. München: Elsevier Urban & Fischer; 2006: 95-330
- Kerr DJ, McArdle CS, Ledermann J, Taylor I, Sherlock DJ, Schlag PM, Buckels J, Mayer D, Cain D, Stephens RJ. Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil and folinic acid for colorectal cancer liver metastases: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2003; 361: 368-373
- Khatri VP, Chee KG, Petrelli NJ. Modern multimodality approach to hepatic colorectal metastases: solutions and controversies. *Surg Oncol* 2007; 16: 71-83
- Killingback M, Barron P, Dent OF. Local recurrence after curative resection of cancer of the rectum without total mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 473-483; discussion 483-476
- Kim JH, Czernin J, Allen-Auerbach MS, Halpern BS, Fueger BJ, Hecht JR, Ratib O, Phelps ME, Weber WA. Comparison between 18F-FDG PET, in-line PET/CT, and software fusion for restaging of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 2005; 46: 587-595
- Kinahan PE, Hasegawa BH, Beyer T. X-ray-based attenuation correction for positron emission tomography/computed tomography scanners. *Semin Nucl Med* 2003; 33: 166-179
- Kitajima K, Nakamoto Y, Okizuka H, Onishi Y, Senda M, Suganuma N, Sugimura K. Accuracy of whole-body FDG-PET/CT for detecting brain metastases from non-central nervous system tumors. *Ann Nucl Med* 2008; 22: 595-602
- Kittner T, Niederlag W, Schiffer JGV, Standke R. Produktentwicklung mit Augenmaß im Hinblick auf die ökonomischen Verhältnisse im Gesundheitswesen. *Nuklearmediziner* 2007; 30: 242-256
- Kohl P, Degenhardt C, Leidekker B, Martinez MJ, Veigel R, Weibrecht M, Wiczorek H, Beyer T. Moderne nuklearmedizinische Bildgebung - eine Philips-Perspektive. *Nuklearmediziner* 2007; 30: 257-271
- Kong G, Jackson C, Koh DM, Lewington V, Sharma B, Brown G, Cunningham D, Cook GJ. The use of 18F-FDG PET/CT in colorectal liver metastases--comparison with CT and liver MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 1323-1329
- Krause BJ, Beyer T, Bockisch A, Delbeke D, Kotzerke J, Minkov V, Reiser M, Willich N. [FDG-PET/CT in oncology. German Guideline]. *Nuklearmedizin* 2007; 46: 291-301
- Kuehl H, Antoch G. How much CT do we need for PET/CT? A radiologist's perspective. *Nuklearmedizin* 2005; 44 Suppl 1: S24-31
- Kuehl H, Veit P, Rosenbaum SJ, Bockisch A, Antoch G. Can PET/CT replace separate diagnostic CT for cancer imaging? Optimizing CT protocols for imaging cancers of the chest and abdomen. *J Nucl Med* 2007; 48 Suppl 1: 45S-57S

Kühnel W. Dickdarm - Kolon. in: Taschenatlas der Zytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie. Stuttgart/New York: Thieme-Verlag; 2002: 310-312

la Fougere C, Pfluger T, Schneider V, Hacker M, Brockel N, Morhard D, Hundt W, Bartenstein P, Becker C, Tiling R. Restaging of patients with lymphoma. Comparison of low dose CT (20 mAs) with contrast enhanced diagnostic CT in combined [18F]-FDG PET/CT. Nuklearmedizin 2008; 47: 37-42

Law WL, Chu KW, Choi HK. Randomized clinical trial comparing loop ileostomy and loop transverse colostomy for faecal diversion following total mesorectal excision. Br J Surg 2002; 89: 704-708

Lee WS, Yun SH, Chun HK, Lee WY, Yun HR, Kim J, Kim K, Shim YM. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: prognostic factors and survival. Int J Colorectal Dis 2007; 22: 699-704

Lehnert T, Golling M. [Posterior pelvic exenteration in locoregional recurrence of rectal carcinoma--indications, technique and outcome]. Chirurg 2001; 72: 1393-1401

Lejeune C, Bismuth MJ, Conroy T, Zanni C, Bey P, Bedenne L, Faivre J, Arveux P, Guillemin F. Use of a decision analysis model to assess the cost-effectiveness of 18F-FDG PET in the management of metachronous liver metastases of colorectal cancer. J Nucl Med 2005; 46: 2020-2028

Lindholm P, Minn H, Leskinen-Kallio S, Bergman J, Ruotsalainen U, Joensuu H. Influence of the blood glucose concentration on FDG uptake in cancer--a PET study. J Nucl Med 1993; 34: 1-6

Machulla HJ. [Examples from practice. PET diagnosis in oncology]. Pharm Unserer Zeit 2005; 34: 490-497

Matzel KE, Merkel S, Hohenberger W. [Local therapy principles in rectal carcinoma]. Chirurg 2003; 74: 897-904

Mawlawi O, Townsend DW. Multimodality imaging: an update on PET/CT technology. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009; 36 Suppl 1: 15-29

McDermott S, Skehan SJ. Whole body imaging in the abdominal cancer patient: pitfalls of PET-CT. Abdom Imaging 2009; 267-287

Merkel S, Meyer T, Gohl J, Hohenberger W. Late locoregional recurrence in rectal carcinoma. Eur J Surg Oncol 2002; 28: 716-722

Miraldi F, Vesselle H, Faulhaber PF, Adler LP, Leisure GP. Elimination of artifactual accumulation of FDG in PET imaging of colorectal cancer. Clin Nucl Med 1998; 23: 3-7



Mohnike W, Hör G, Beyer T. Technik und Anwendungen der PET/CT. in: PET/CT-Atlas: ein interdisziplinärer Leitfaden der onkologischen PET/CT-Diagnostik. Berlin [u.a.]: Springer; 2006: 6-55

Morson BC. Precancerous lesions of the colon and rectum. Classification and controversial issues. JAMA 1962; 179: 316-321

Nehmeh SA, Erdi YE, Meirelles GS, Squire O, Larson SM, Humm JL, Schoder H. Deep-inspiration breath-hold PET/CT of the thorax. J Nucl Med 2007; 48: 22-26

Nutt R. 1999 ICP Distinguished Scientist Award. The history of positron emission tomography. Mol Imaging Biol 2002; 4: 11-26

O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, Gottlieb LS, Sternberg SS, Diaz B, Dickersin GR, Ewing S, Geller S, Kasimian D, et al. The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. Gastroenterology 1990; 98: 371-379

O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, Wieand HS. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. J Clin Oncol 1997; 15: 246-250

Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers T, Rutten H, Pahlman L, Glimelius B, Leer JW, van de Velde CJ. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. Ann Surg 2007; 246: 693-701

Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, Butler JA, Puckett ML, Hildebrandt HA, Wong RK, Nugent PA, Mysliwiec PA, Schindler WR. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. N Engl J Med 2003; 349: 2191-2200

Quasar Collaborative G, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. Lancet 2007; 370: 2020-2029

Reinhardt MJ, Von Mallek D, Rödel R, Biersack HJ. Bedeutung der Positronenemissionstomographie in der Onkologie. Onkologie 2003; 9: 283-291

Reiser M, Born C. Technische Grundlagen der Radiologie. in: Radiologie. Stuttgart: Thieme; 2006: 12-88

Renz-Polster H. Erkrankungen des Verdauungstraktes. in: Renz-Polster H, Krauzig S, Braun J, eds. Basislehrbuch Innere Medizin. München [u.a.]: Elsevier, Urban & Fischer; 2008: 576-742

Rodel C, Sauer R. Integration of novel agents into combined-modality treatment for rectal cancer patients. Strahlenther Onkol 2007; 183: 227-235

Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical applications of PET in oncology. *Radiology* 2004; 231: 305-332

Rosenbaum SJ, Lind T, Antoch G, Bockisch A. False-positive FDG PET uptake--the role of PET/CT. *Eur Radiol* 2006; 16: 1054-1065

Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-1740

Schmidt GP, Baur-Melnyk A, Haug A, Utzschneider S, Becker CR, Tiling R, Reiser MF, Hermann KA. Whole-body MRI at 1.5 T and 3 T compared with FDG-PET-CT for the detection of tumour recurrence in patients with colorectal cancer. *Eur Radiol* 2009; 19: 1366-1378

Schmidt GP, Schoenberg SO, Schmid R, Stahl R, Tiling R, Becker CR, Reiser MF, Baur-Melnyk A. Screening for bone metastases: whole-body MRI using a 32-channel system versus dual-modality PET-CT. *Eur Radiol* 2007; 17: 939-949

Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Graeven U, Heinemann V, Porschen R, Riemann J, Rodel C, Sauer R, Wieser M, Schmitt W, Schmoll HJ, Seufferlein T, Kopp I, Pox C. [S3-Leitlinie "Kolorektales Karzinom"]. *Z Gastroenterol* 2008; 46: 799-840

Schoemaker D, Black R, Giles L, Toouli J. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998; 114: 7-14

Scott AM, Gunawardana DH, Kelley B, Stuckey JG, Byrne AJ, Ramshaw JE, Fulham MJ. PET changes management and improves prognostic stratification in patients with recurrent colorectal cancer: results of a multicenter prospective study. *J Nucl Med* 2008; 49: 1451-1457

Selzner M, Hany TF, Wildbrett P, McCormack L, Kadry Z, Clavien PA. Does the novel PET/CT imaging modality impact on the treatment of patients with metastatic colorectal cancer of the liver? *Ann Surg* 2004; 240: 1027-1034; discussion 1035-1026

Shamim SA, Kumar R, Halanaik D, Shandal V, Reddy RM, Bal CS, Malhotra A. Role of FDG-PET/CT in detection of recurrent disease in colorectal cancer. *Nucl Med Commun* 2010; 31: 590-596

Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL. Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants. *Radiographics* 1999; 19: 61-77; quiz 150-151

Sieg A, Hachmoeller-Eisenbach U, Eisenbach T. Prospective evaluation of complications in outpatient GI endoscopy: a survey among German gastroenterologists. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 620-627

Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, Cancer IUa. TNM classification of malignant tumours. in. Chichester, West Sussex, UK ;Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2009: 95-103

Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, Ierace T, Meloni F, Dellanoce M, Cova L, Halpern EF, Gazelle GS. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology* 2001; 221: 159-166

Søreide O, Norstein J. Rectal cancer surgery : optimisation - standardisation - documentation. in: International standardization and documentation of the treatment of rectal cancer. Berlin [u.a.]: Springer; 1997: 405-445

Sosna J, Morrin MM, Kruskal JB, Lavin PT, Rosen MP, Raptopoulos V. CT colonography of colorectal polyps: a metaanalysis. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181: 1593-1598

Soyka JD, Veit-Haibach P, Strobel K, Breitenstein S, Tschopp A, Mende KA, Lago MP, Hany TF. Staging pathways in recurrent colorectal carcinoma: is contrast-enhanced 18F-FDG PET/CT the diagnostic tool of choice? *J Nucl Med* 2008; 49: 354-361

Stelzner F. [Anatomie- und Evolutionsmorphologie als eine Grundlage der Chirurgie]. *Chirurg* 2003a; 74: 937-943

Stelzner F. [Das echte und das falsche Lokalrezidiv nach der Kontinenzresektion des Rectumcarcinoms - die Wertung des Mesorectums]. *Chirurg* 1996; 67: 611-620

Stelzner F. [Die Begründung, die Technik und die Ergebnisse der knappen transanoabdominalen Kontinenzresektion]. *Langenbecks Arch Chir* 1989; 374: 303-314

Stelzner F. Embryologie, Anatomie und Physiologie von Anorektum und Kolon. in: Klein P, Schlag PM, Stelzner F, Sterk P, eds. *Rektumkarzinom - Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie*. München: Urban und Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2003b: 1-50

Stelzner F. [Ergebnisse und Erkenntnisse bei 328 Radikaloperationen des Rektumkarzinoms eines Operators]. *Chirurg* 1995; 66: 1230-1238

Stelzner F. [Homingareale bei erblichen, synchronen und metachronen Rektokolonkrebsen, Grundlage schonender Tumorchirurgie Teil II]. *Chirurg* 2006a; 77: 1056-1060

Stelzner F. Topographische, vergleichend-anatomische und klinische Untersuchungen an Barrieren und Sphinkteren. in: *Chirurgie an viszeralen Abschlußsystemen*. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 1998: 369-372

Stelzner F. [Zellvermehrungsselbstkontrolle der polypösen Adenome und Karzinogenese in der Kolorektalregion - Grundlagen schonender Tumorchirurgie Teil I]. *Chirurg* 2006b; 77: 1048-1055

Stelzner F, Biersack HJ, von Mallek D. [Unteres, kloakogenes Rektumviertel. Anatomie und chirurgische Bedeutung für Mastdarmvorfall, Inkontinenz, Rektozele und Radikaloperation beim Rektumkarzinom]. *Chirurg* 2006; 77: 273-280

Stelzner F, Biersack HJ, von Mallek D, Reinhardt M. [PET-CT-Untersuchungen der Halterung und Kontinenz der Beckenorgane. Die Zentralstellung der Denonvilliers-Faszie - Bedeutung für die chirurgische Therapie.]. Chirurg 2005a; 76: 1168-1174

Stelzner F, Friedrichs N, Buttner R, Wernert N, von Mallek D, Ruhlmann J, Steinau HU. [Das Lymphgefäßsystem (LGS I und II) aus chirurgischer Sicht. Lymphgefäße und Lymphknotenabsiedlungen, nach PET, PET-CT, immunhistologischen und klinischen Beobachtungen]. Chirurg 2005b; 76: 493-500

Stelzner F, Friedrichs N, Von Mallek D. Hüllfaszien, Homingareal und Lymphgefäße sind krebsarretierend. Chirurg 2009a; 80: 216-222

Stelzner F, Rodel R, Biersack HJ, Jaeger UE, von Mallek D. [Nachweis der natürlichen Spontanaktivität der Beckenboden- und Analmuskulatur durch das PET-CT. Bedeutung für die Diagnostik und Therapie.]. Chirurg 2003; 74: 834-838

Stelzner F, Ruhlmann J. [PET-Untersuchungen des rückfälligen Rectumcarcinoms, Teil II]. Chirurg 2001a; 72: 818-821

Stelzner F, Ruhlmann J. [PET-Untersuchungen des rückfälligen Rectumcarcinoms]. Chirurg 2001b; 72: 537-546

Stelzner F, von Mallek D, Ruhlmann J, Biersack HJ. [PET-CT-Untersuchungen zur Stammzellkarzinogenese im Kolorektalbereich]. Chirurg 2009b; 80: 645-651

Subhas N, Patel PV, Pannu HK, Jacene HA, Fishman EK, Wahl RL. Imaging of pelvic malignancies with in-line FDG PET-CT: case examples and common pitfalls of FDG PET. Radiographics 2005; 25: 1031-1043

Tannapfel A, Neid M, Aust D, Baretton G. Entstehung kolorektaler Karzinome - Unterschiedliche Wege und Vorstufen - differenzierte Nomenklatur. Dtsch Arztebl Int 2010; 107: 760-766

Tateishi U, Maeda T, Morimoto T, Miyake M, Arai Y, Kim EE. Non-enhanced CT versus contrast-enhanced CT in integrated PET/CT studies for nodal staging of rectal cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007; 34: 1627-1634

Tatlidil R, Jadvar H, Bading JR, Conti PS. Incidental colonic fluorodeoxyglucose uptake: correlation with colonoscopic and histopathologic findings. Radiology 2002; 224: 783-787

Torizuka T, Zasadny KR, Recker B, Wahl RL. Untreated primary lung and breast cancers: correlation between F-18 FDG kinetic rate constants and findings of in vitro studies. Radiology 1998; 207: 767-774

Townsend DW. Dual-modality imaging: combining anatomy and function. J Nucl Med 2008; 49: 938-955

Townsend DW. Physical principles and technology of clinical PET imaging. *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33: 133-145

Townsend DW, Beyer T, Blodgett TM. PET/CT scanners: a hardware approach to image fusion. *Semin Nucl Med* 2003; 33: 193-204

Townsend DW, Carney JP, Yap JT, Hall NC. PET/CT today and tomorrow. *J Nucl Med* 2004; 45 Suppl 1: 4S-14S

Tsukamoto E, Ochi S. PET/CT today: system and its impact on cancer diagnosis. *Ann Nucl Med* 2006; 20: 255-267

Vallabhajosula S. (18)F-labeled positron emission tomographic radiopharmaceuticals in oncology: an overview of radiochemistry and mechanisms of tumor localization. *Semin Nucl Med* 2007; 37: 400-419

Veit P, Ruehm S, Kuehl H, Stergar H, Mueller S, Bockisch A, Antoch G. Lymph node staging with dual-modality PET/CT: enhancing the diagnostic accuracy in oncology. *Eur J Radiol* 2006; 58: 383-389

von Mallek D, Backhaus B, Muller SC, Matthies A, Palmedo H, Jaeger U, Biersack HJ, Reinhardt M. [Technical limits of PET/CT with 18FDG in prostate cancer]. *Aktuelle Urol* 2006; 37: 218-221

von Schulthess GK, Steinert HC, Hany TF. Integrated PET/CT: current applications and future directions. *Radiology* 2006; 238: 405-422

Votrubova J, Belohlavek O, Jaruskova M, Oliverius M, Lohynska R, Trskova K, Sedlackova E, Lipska L, Stahalova V. The role of FDG-PET/CT in the detection of recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 779-784

Wang Y, Chiu E, Rosenberg J, Gambhir SS. Standardized uptake value atlas: characterization of physiological 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose uptake in normal tissues. *Mol Imaging Biol* 2007; 9: 83-90

Welsh JS, Kennedy AS, Thomadsen B. Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) for liver metastases secondary to colorectal adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 62-73

Werner MK, Parker JA, Kolodny GM, English JR, Palmer MR. Respiratory gating enhances imaging of pulmonary nodules and measurement of tracer uptake in FDG PET/CT. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 1640-1645

Wiering B, Ruers TJ, Krabbe PF, Dekker HM, Oyen WJ. Comparison of multiphase CT, FDG-PET and intra-operative ultrasound in patients with colorectal liver metastases selected for surgery. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 818-826

Wiig JN, Larsen SG, Dueland S, Flatmark K, Giercksky KE. SALVAGE SURGERY FOR LOCALLY RECURRENT RECTAL CANCER: total mesorectal excision during the primary operation does not influence the outcome. *Colorectal Dis* 2010; 24: 656-667

Zasadny KR, Wahl RL. Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: variations with body weight and a method for correction. *Radiology* 1993; 189: 847-850

Zubeldia JM, Bednarczyk EM, Baker JG, Nabi HA. The economic impact of 18FDG positron emission tomography in the surgical management of colorectal cancer with hepatic metastases. *Cancer Biother Radiopharm* 2005; 20: 450-456

## 9 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Hans-Jürgen Biersack, Direktor der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Bonn, für die Überlassung des Themas, seine konstruktive Unterstützung und Förderung meiner Arbeit. Desweiteren danke ich herzlich Herrn Professor Dr. med. Dr. h.c. mult. Friedrich Stelzner, der mir bei Rückfragen geduldig und stets mit großer Hilfe und Engagement zur Seite stand. Herr Dr. med. Dirk von Mallek unterstützte mich sehr konstruktiv bei der Literaturrecherche und der Korrektur meiner Dissertation. Dafür danke ich ihm herzlich. Für seine Unterstützung bei der Akquirierung des Daten- und Bildmaterials und beim Verfassen der Dissertation bin ich Herrn Dr. med. Hojjat Ahmadzadehfar sehr dankbar. Darüber hinaus danke ich allen ärztlichen und nichtärztlichen Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Bonn für ihre jederzeit freundliche und umfassende Hilfestellung beim Verfassen dieser Dissertation. Namentlich nennen möchte ich hier insbesondere Frau Döbeling, die mir mit diversen Korrespondenzen und mit unzähligen Telefonaten bei meiner Arbeit half. Dafür danke ich ihr sehr. Mein innigster Dank gilt meiner Familie und meiner Frau Katja, die mich zu jeder Zeit motivierten, aufmunterten und immer für mich da waren.